



TOM 70 · NR 12
ROK 2014
ISSN 0014-8261

farmacja polska

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: Foxrabbıt Designers, www.foxrabbıt.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

- 665 PRACA ORYGINALNA · OPIEKA FARMACEUTYCZNA** · Legalni użytkownicy nierefundowanych leków psychotropowych w Polsce – badanie pilotażowe
Anna Gołda, Justyna Dymek, Kinga Dziwisz, Wioletta Polak, Agnieszka Skowron
- 675 FARMAKOLOGIA KLINICZNA** · Zjawisko oporności wielolekowej komórek nowotworowych, ze szczególnym uwzględnieniem preparatów platyny
Piotr Białas
- 679 BIOCHEMIA FARMACEUTYCZNA** · Cystatyna C jako wskaźnik uszkodzenia nerek jodowanymi środkami kontrastowymi po przezskórnej interwencji wieńcowej
Maria Warwas, Katarzyna Gruszecka, Bogusława Konopska
- 686 BIOCHEMIA KLINICZNA** · Genotypowanie apolipoproteiny E (ApoE) jako skuteczny biomarker w badaniach neurotoksyczności
Agata Banaś-Pomietło, Joanna Włodek, Maciej Gawlik
- 693 KONFERENCJE NAUKOWE** · Czystość i brud. Higiena nowożytna (XV–XVIII w.). Bydgoszcz, 17–18 września 2015 r.
- 695 WYDARZENIA** · Wystawa 8th International Warsaw Invention Show

Farmacja po dyplomie

- 697 TECHNOLOGIA POSTACI LEKU** · Rozwiązania technologiczne w terapii chorób przyzębia
Witold Jamróz, Renata Jachowicz, Anna Czech
- 705 TERAPIA I LEKI** · Wybrane przyczyny niewłaściwego stosowania inhibitorów pompy protonowej
Dorota Książczyńska
- 711 TERAPIA I LEKI** · Mechanizmy działania selektywnych inhibitorów wychwyty zwrotnego serotoniny (SSRI) w depresji
Arkadiusz Kazula
- 725 PRAWO FARMACEUTYCZNE** · Rola farmaceuty w procesie substytucji aptecznej
Agnieszka Zimmermann, Katarzyna Gruchała, Rafał Zimmermann, Przemysław Banasik

731 SKOROWIDZ FARMACJI POLSKIEJ ZA ROK 2014

734 INDEKS AUTORÓW

736 LISTA RECENZENTÓW ZEWNĘTRZNYCH

737 Procedura recenzowania artykułów naukowych w czasopiśmie „Farmacja Polska”

Table of Contents

- 665 PHARMACEUTICAL CARE** · The legal benzodiazepines users in Poland – a pilot study
Anna Gołda, Justyna Dymek, Kinga Dziwisz, Wioletta Polak, Agnieszka Skowron
- 675 CLINICAL PHARMACOLOGY** · Occurrence of multidrug resistance of tumor cells with essential reference to platinum drugs
Piotr Białas
- 679 PHARMACEUTICAL BIOCHEMISTRY** · Cystatin C as a marker of contrast media – induced kidney injury after percutaneous coronary intervention
Maria Warwas, Katarzyna Gruszecka, Bogusława Konopska
- 686 CLINICAL BIOCHEMISTRY** · Genotyping of apolipoprotein E (ApoE) as an effective biomarker in neurotoxicity studies
Agata Banaś-Pomietło, Joanna Włodek, Maciej Gawlik
- 693 SCIENTIFIC CONFERENCES** · Cleanliness and dirt. Modern hygiene (XV–XVIII w.). Bydgoszcz, 17–18 September 2015.
- 695 EVENTS** · 8th International Warsaw Invention Show

Postgraduate pharmacy

- 697 DRUG FORM TECHNOLOGY** · Development of delivery systems in periodontal therapy
Witold Jamróz, Renata Jachowicz, Anna Czech
- 705 THERAPY AND DRUG** · Selected patterns of inappropriate use of proton pump inhibitors
Dorota Książczyńska
- 711 THERAPY AND DRUG** · Mechanisms action of selective serotonin reuptake inhibitors (SSRI) in depression
Arkadiusz Kazula
- 725 PHARMACEUTICAL LAW** · The role of pharmacist in generic substitution process
Agnieszka Zimmermann, Katarzyna Gruchała, Rafał Zimmermann, Przemysław Banasik

731 INDEXES OF ARTICLES AND AUTHORS 2014

734 INDEX OF AUTHORS

736 LIST OF EXTERNAL REVIEWERS

737 The procedure for reviewing scientific articles in the journal „Polish Pharmacy”

Legalni użytkownicy nierefundowanych leków psychotropowych w Polsce – badanie pilotażowe

Anna Gołda, Justyna Dymek, Kinga Dziwisz, Wioletta Polak, Agnieszka Skowron

Zakład Farmacji Społecznej, Wydział Farmaceutyczny UJCM, Kraków

Adres do korespondencji: Anna Gołda, Zakład Farmacji Społecznej, Wydział Farmaceutyczny UJCM, ul. Medyczna 9, 30-688 Kraków, e-mail: annagolda@cm-uj.krakow.pl

Wstęp

Dane z ostatnich lat wskazują, że w Polsce konsumpcja leków psychotropowych, w tym pochodnych benzodiazepiny (BZD), wydawanych z apteki wyłącznie na podstawie recepty lekarskiej utrzymuje się stale na wysokim poziomie. Jednocześnie notuje się wzrost odsetka pacjentów leczonych z powodu uzależnienia od ww. leków [1–4]. Powyższe dane są zbieżne z obserwacjami przeprowadzonymi w innych krajach, gdzie nadmierne/niewłaściwe użytkowanie tej grupy produktów leczniczych zyskało rangę problemu neuropsychiatrycznego [5–7]. Wysoką częstotliwość ordynacji agonistów receptora benzodiazepinowego (BZD i tzw. leki-z) jako leków przeciwlękowych i nasennych tłumaczy się ich skutecznością/szybkim efektem działania (m.in. redukcją poziomu lęku, działaniem nasennym już po pierwszej dawce preparatu) oraz stosunkowo korzystnym profilem działań niepożądanych [7]. Wszystkie pochodne BZD charakteryzuje jednolity mechanizm działania – oddziaływanie z receptorem GABA_A. Aktywacja tego receptora przez neuroprzekaznik (GABA) skutkuje hamowaniem szeregu aktywności w OUN. Miejsce wiązania BZD nazywane jest receptorem dla BZD, a jego pobudzenie prowadzi do wzrostu zdolności receptora do wiązania GABA i nasilenia hamowania neuronalnego (podwyższa się próg pobudliwości nerwowej, następuje hamowanie wydzielania m.in.: serotoniny, noradrenaliny, dopaminy). Opisany mechanizm wyjaśnia działanie terapeutyczne, a precyzyjniej mówiąc – objawowe BZD – nasenne, redukujące pobudzenie, usuwające niepokój czy lęk. BZD stanowi zatem wartościowe narzędzie farmakologiczne. Należy zaznaczyć, że wyniki licznych prac dowodzą użyteczności pochodnych BZD w terapii lęku/

The legal benzodiazepines users in Poland – a pilot study · This pilot study explored the field of benzodiazepines/zolpidem prescription in the Polish environment. We investigated the relationship between type of psycholeptic drug, age and gender of patient using data provided from community pharmacies. Data were collected from pharmacies in Cracow (Poland). We analyzed prescriptions for benzodiazepines (ATC N05C and N05B) for the period 2007–2010. We analyzed data on 6603 prescriptions. The most common were alprazolam (25,97% out of all prescriptions), zolpidem (16,1%), estazolam (13,27%), clorazepate (12,1%), lorazepam (6,56%) and diazepam (9,3%). Nearly 70% (4445) out of all prescriptions were prescribed for female. Amongst the female group 44% aged 45–65, while 45% aged ≥65 (90% women aged ≥45). The analysis confirms the hypothesis that women are main consumers of benzodiazepines thus they are at risk of inappropriate use of benzodiazepines. An effort should focus on preventing benzodiazepine over-prescription and overuse through patient education (especially women aged ≥45) and monitoring of prescription renewal.

Keywords: benzodiazepines, zolpidem, hypnotics, drug abuse, drug misuse.

© Farm Pol, 2014, 70(12): 665–674

bezsenności jedynie gdy stosowane są krótkotrwałe, np. jako leki poprzedzające rozwinięcie efektów leków przeciwdepresyjnych (zawierających komponentę przeciwlękową) i/lub psychoterapii [7, 8]. Zalecenia dotyczące ordynacji agonistów receptora BZD w terapii lęku/bezsenności wyłącznie na krótkotrwały czas są ściśle poparte badaniami, dowodzącymi, że już po kilku tygodniach stosowania leków z tej grupy (czasem po 10 dniach) rozwija się tolerancja na ich działanie, a dalsze ich stosowanie przestaje być klinicznie uzasadnione [7, 9]. Dowiedzono, że korzystne efekty pochodnych BZD w terapii lęku obejmują okres wynoszący maksymalnie do 6–8 tygodni, a najkorzystniej do 2 tygodni

[5–7, 18]. Wykazano, że podczas zbyt długiej terapii agonistami receptora BZD rozwojowi tolerancji towarzyszą jednoczesne objawy zespołu odstawienia, utrzymujące się podczas kontynuowania leczenia. Dolegliwości będące objawami odstawieniami indukują potrzebę ich zlikwidowania poprzez samowolne zwiększanie dawki leku lub wdrożenie leczenia inną pochodną BZD i w ten sposób ryzyko uzależnienia gwałtownie rośnie [5–7, 9–11]. W literaturze zaznacza się również, że BZD nie powinny być stosowane jako leki z wyboru w większości zaburzeń nerwicowych. Najnowsze zalecenia dotyczące stosowania BZD we wspomnianych sytuacjach obejmują skrócenie terapii do (najwyżej) kilku dni, a w razie konieczności zastosowania alternatywnej terapii. W doniesieniach podkreślone jest niepokojące zjawisko dotyczące ordynowania BZD chorym na depresję (pomimo że nie działają antydepresyjnie i nie zostały zarejestrowane w tym wskazaniu) [7, 9]. Od lat podkreśla się również, że w każdym przypadku ordynacji/realizacji recepty na pochodne BZD/leki-z powinno zostać uwzględnione działanie upośledzające funkcje poznawcze i psychomotoryczne: sedacja, spowolnienie procesów myślowych, senność, upośledzenie refleksu, zaburzenia pamięci, problemy z koordynacją [7, 9–11]. Istotną grupą pacjentów zagrożonych konsekwencjami płynącymi z wymienionych efektów są osoby powyżej 65 roku życia. Udowodniono, że w tej grupie znamienne wzrasta ryzyko upadków, złamań kości, stanów splątania, a także zaburzeń pamięci o poważnych konsekwencjach (zażywający BZD vs. nie stosujący takiej terapii) [5, 7, 12]. Wykazano, że osoby starsze będące wieloletnimi użytkownikami niskich dawek BZD często są błędnie diagnozowane jako pacjenci z demencją. Odnotowuje się również paradoksalny efekt pobudzenia, którego przejawem może być występowanie drażliwości i kłótności towarzyszącej stosowaniu BZD. Pacjenci przewlekłe stosujący BZD często cierpią na jatrogenną depresję lub labilność emocjonalną wynikającą z długotrwałej inhibicji wydzielania serotoniny [7, 9]. Jednakże, pomimo przedstawionych zagrożeń, dane światowe wskazują, że leki pochodne BZD należą do jednych z najczęściej stosowanych w populacji ogólnej [7]. Ocenia się, że np. w USA około 90% hospitalizowanych z przyczyn somatycznych otrzymuje leki z omawianej grupy, a ponad 10% populacji ogólnej stosowało pochodne BZD przynajmniej przez miesiąc w analizowanym roku. Dane z Francji wskazują, że 5–7% populacji ogólnej przyjmuje je regularnie, a 20% pacjentów lekarzy podstawowej opieki zdrowotnej otrzymuje regularnie recepty na leki benzodiazepinowe [5].

Co ciekawe, pomimo faktu stosowania ww. leków przez osoby praktycznie w każdym wieku,

w Polsce nie ma możliwości oceny tego zjawiska. W dostępnym piśmiennictwie spekuluje się, że dorosli stosują leki psychotropowe celem zredukowania lęku i stresu towarzyszącego codziennym sytuacjom [2]. W Polsce nie ma źródeł danych pozwalających na wiarygodne oszacowanie liczby takich konsumentów [1–4]. Jak wspomniano, grupą pacjentów szczególnie zagrożonych nieprawidłowym stosowaniem leków psychotropowych ATC N05B (przeciwłękowe) i N05C (nasenne) są osoby powyżej 65 roku życia [7, 12]. Warto podkreślić, że problemowe używanie ww. substancji przez tych pacjentów może być celowe, ale także niezamierzone, zainicjowane niewłaściwym przyjęciem, nieodpowiednim zastosowaniem (na przykład popularnym w Polsce „pożyczeniem”) leku lub błędem w terapii/ordynacji [11, 12]. W Polsce problem jest na tyle istotny, że środowiska eksperckie zwracają uwagę na konieczność wprowadzenia systemu monitorującego stosowanie substancji psychoaktywnych przez pacjentów w podeszłym wieku [12]. Niepokoić powinny również wyniki badania ESPAD 2007: „Polska na tle Europy”, w którym wykazano, że polskie dzieci (około 14. roku życia) stanowią czołówkę wśród nieletnich Europejczyków stosujących leki psychotropowe w celach niemedycznych [13–15]. Europejscy eksperci zajmujący się monitorowaniem niewłaściwego stosowania substancji psychotropowych przekonują o konieczności obserwacji całej populacji osób przyjmujących środki psychoaktywne z przepisu lekarza. Zaproponowano, że kontrola powinna odbywać się na poziomie miejsc kontaktu pacjenta ze służbą zdrowia (np. w przychodniach i aptekach) [6, 11, 16]. Wskazano także na konieczność przesiewowej kontroli recept lub przypadków licznej ordynacji leków psychotropowych [6, 12, 16]. W Polsce zadanie to jest szczególnie trudne z uwagi na całkowity brak systemu umożliwiającego monitorowanie zarówno czasu trwania terapii, jak i ilości przyjmowanych przez pacjentów leków psychoaktywnych (w szczególności z grupy nierefundowanych pochodnych BZD). W okresie objętym badaniem, zgodnie z Ustawą o przeciwdziałaniu narkomanii (Dz.U.2005;179;1485) substancją psychotropową była „każda substancja (...) działająca na ośrodkowy układ nerwowy, określona w wykazie substancji psychotropowych” [17]. Wykaz stanowi załącznik do ustawy, ww. substancje podzielono na cztery grupy, w zależności od ryzyka powstania uzależnienia w przypadku ich stosowania. Omawiane w prezentowanej pracy substancje zawierają się w grupie IV-P – obejmującej leki: przeciwłękowe (ATC N05B), uspokajające i nasenne (ATC N05 C), głównie z grupy BZD (tabela 1) [18]. Warto zaznaczyć, że ustawodawca spośród niebenzodiazepinowych agonistów receptora BZD (tzw. leki-z) do substancji

psychotropowych zaliczył jedynie zolpidem, pomijając np. popularny zopiklon (tabela 1). Wyszczególnienie omawianych leków w powyższej grupie ma znaczenie dla sposobu ewidencjonowania ich użytkowania przez pacjentów, a właściwie braku ewidencji. Będące przedmiotem badania leki zawierające substancje z grupy IV-P mają kategorię dostępności Rp., zgodnie z rozporządzeniem ministra zdrowia w sprawie recept lekarskich recepta wystawiona na środki psychotropowe grup III-P i IV-P niepodlegające refundacji, oprócz podstawowych informacji (dot. recepty zwykłej) musi zawierać numer PESEL pacjenta [27]. Różnicą w porównaniu z receptami zwykłymi jest przepis zezwalający na przepisanie na jednej receptce tylko i wyłącznie jednego preparatu zawierającego w swoim składzie substancje psychotropową (z grupy III-P lub IV-P), a także konieczność zamieszczenia wyrażonej słownie sumarycznej ilości substancji psychotropowej [18, 19]. Warto podkreślić, że w Polsce leki psychotropowe mogą być przepisywane jednemu pacjentowi przez wielu lekarzy równocześnie, a recepty można realizować w wielu aptekach – fakt ten nie zostanie nigdzie udokumentowany, ponieważ Narodowy Fundusz Zdrowia (NFZ) gromadzi jedynie dane pozwalające powiązać pacjenta z przepisaniem mu lekiem refundowanym. Obowiązki spoczywające na lekarzu (udokumentowanie w karcie pacjenta wydania recepty na dany preparat) oraz na aptekarzach (przechowywanie recept w aptece) są niewystarczające dla zapewnienia kontroli nad właściwym użytkowaniem tej szczególnej grupy leków. Tym samym ocena ich użytkowania przez pojedynczych pacjentów nie jest możliwa, co może mieć szereg niekorzystnych dla całego systemu opieki zdrowotnej następstw. Powyższa sytuacja umożliwi nie tylko nadużywanie leków, ale również odstępowanie ich innym osobom. Obserwacja populacji „legalnych konsumentów leków psychotropowych” jest koniecznością, którą potwierdza środowisko eksperckie, skłaniające się ku opinii, że zrozumienie zależności współtowarzyszących ordynacji leków psychotropowych może (i powinno) w istotny sposób ograniczyć przepisywanie leków z tej grupy [16].

Niniejsza praca ma na celu wstępną identyfikację i charakterystykę populacji legalnych użytkowników leków psychotropowych z grupy IV-P w Polsce. Drugim celem jest identyfikacja zależności związanych z użytkowaniem tej grupy leków w warunkach polskich poprzez analizę ordynacji i realizacji recept na nier refundowane preparaty o działaniu anksjolitycznym (ATC N05BA) oraz uspokajającym i nasennym (ATC N05CD i N05CF), wydawane pacjentom na podstawie recepty lekarskiej w wybranych aptekach. Praca ma charakter pilotażowy, poprzedzający badanie ogólnopolskie.

Tabela 1. Wykaz substancji psychotropowych z grupy IV-P (Dz.U.2005; 179; 1485) [24]

Allobarbitol	Fentermina	Meprobamat
Alprazolam	Fludiazepam	Metylofenobarbital
Amfepramon	Flurazepam	Metyprylon
Aminoreks	Halazepam	Mezokarb
Bromazepam	Haloksazolam	Midazolam
Brotizolam	Kamazepam	Nimetazepam
Barbital	Ketazolam	Nitrazepam
Benzfetamina	Klobazam	Nordazepam
Butobarbital	Klonazepam	Oksazepam
Chlordiazepoksyd	Klorazepat	Oksazolam
Delorazepam	Kloksazolam	Pemolina
Diazepam	Klotiazepam	Pinazepam
Estazolam	Lefetamina	Pipradrol
Etchlorwinyol	Loflazepinian etylowy	Pirowaleron
Etylamfetamina	Loprazolam	Prazepam
Etynamat	Lorazepam	Sekbutabarbitol
Fendimetrazyna	Lormetazepam	Temazepam
Fenkamfamina	Mazindol	Tetrazepam
Fenobarbital	Medazepam	Triazolam
Fenproporeks	Mefenoreks	Winylbital
		Zolpidem

Szarym kolorem oznaczono substancje psychotropowe uwzględnione w prezentowanym badaniu.

Metodyka

Miejsce i czas badania

Badanie prowadzono od sierpnia do grudnia 2010 r. Przeprowadzone badanie miało charakter badania obserwacyjnego, bez udziału ludzi, dane z recept gromadzono w trzech aptekach ogólnodostępnych na terenie województwa małopolskiego (2 apteki w Krakowie, 1 w mniejszym mieście). Opracowano dane dotyczące ekspedycji nier refundowanych leków psychotropowych z grupy IV-P w latach 2007–2010.

Badanie było zgodne z Ustawą z dnia 29 sierpnia 1997 r. o ochronie danych osobowych (Dz.U. 2002, 101, 926) [20]. Podczas całego badania nie gromadzono żadnych danych, które pozwoliłyby na identyfikację pacjentów, lekarzy czy aptek.

Na wstępnym etapie zrekrutowano kierowników aptek ogólnodostępnych, którzy na podstawie pisemnej informacji dotyczącej celu oraz przebiegu badania wyrazili pisemną zgodę na udział w nim.

Zakres i sposób gromadzenia danych

Dane gromadzono i analizowano z zastosowaniem arkusza kalkulacyjnego programu Excel (Microsoft Office) oraz programu do analizy statystycznej Statistica.

Kierownik apteki udostępnił (dyktował lub wypełniał dostarczony arkusz do zbierania danych) badaczowi dane z recept na nier refundowane leki psychotropowe z grupy pochodnych benzodiazepiny oraz cyklopirolonów (ATC N05BA, N05CD i N05CF), w sposób uniemożliwiający badaczowi edycję/kopiowanie/zapoznanie się z danymi osobowymi/wrażliwymi znajdującymi się na receptcie (tabela 1). Badaniem objęto wyłącznie recepty na leki z grupy IV-P realizowane za pełną odpłatnością. Dane z każdej recepty stanowiły oddzielny rekord w arkuszu Excel. Dane gromadzone w pojedynczym rekordzie zestawiono w tabeli 2.

Analiza danych

Określono liczbę recept zrealizowanych w aptekach 1-3 w poszczególnych miesiącach, w latach 2007-2010. Obliczono średnią liczbę recept zrealizowanych we wszystkich aptekach dla poszczególnych miesięcy (styczeń-grudzień) w latach 2007-2010. W celu określenia różnic w realizacji recept na ww. leki w ciągu roku wykorzystano jednoczynnikową analizę wariancji (ANOVA).

Oceniono realizację recept na leki psychotropowe z grupy pochodnych benzodiazepiny i cyklopirolonów w aptekach objętych badaniem w zależności od wieku i płci pacjentów, dla których były przepisane

Płeć i wiek pacjentów określano w oparciu o numer PESEL (i/lub imię pacjenta/płeć). Określono liczbę zrealizowanych recept przepisanych dla kobiet i mężczyzn we wszystkich aptekach łącznie. W przypadku gdy numer PESEL znajdujący się na receptcie był nieczytelny lub błędny, recepta nie była uwzględniana w dalszej analizie obejmującej wiek pacjentów (nie wykluczano jej jednak z innych typów analizy). W pracy wyodrębniono cztery główne kategorie wiekowe pacjentów (do 17, 18-44, 45-64, od 65 roku życia). Analizowano łącznie recepty na nier refundowane leki z grupy

IV-P, zrealizowane w 3 objętych badaniem pilotażowym aptekach. Stosując statystyki opisowe oraz test Chi² scharakteryzowano zależności dotyczące ordynacji wybranych agonistów receptora BZD kobietom i mężczyznom w różnych grupach wiekowych.

Oceniono realizację recept na leki psychotropowe z grupy pochodnych benzodiazepiny i cyklopirolonów w aptekach objętych badaniem (kryterium: substancja czynna)

Określono liczbę recept zrealizowanych na poszczególne leki psychotropowe zgodnie z ich nazwą międzynarodową. Uwzględniono również liczbę oraz odsetek zrealizowanych recept na leki, przepisanych dla kobiet i mężczyzn.

Podjęto próbę oceny realizacji recept na leki psychotropowe z grupy pochodnych benzodiazepiny i cyklopirolonów z uwzględnieniem specjalizacji lekarza ordynującego

Dane dotyczące specjalizacji lekarskiej pozyskiwano wyłącznie na podstawie pieczętki na receptcie. Przyjęto założenie, że treść pieczętki lekarskiej jest zgodna z treścią Uchwały nr 110/05/IV Naczelnej Rady Lekarskiej z 16 września 2005 r. w sprawie treści pieczętki lekarskiej [21]. Na potrzeby badania wyodrębniono recepty przepisywane przez lekarzy:

- psychiatrów (przynajmniej jedna z wymienionych w treści pieczętki specjalizacji - pierwszeństwo nad pozostałymi);
- medycyny rodzinnej i/lub chorób wewnętrznych (przynajmniej jedna z wymienionych w treści pieczętki specjalizacji była specjalizacją z zakresu medycyny rodzinnej i/lub chorób wewnętrznych/interniści);
- bez podanej specjalizacji (jeżeli w treści pieczętki nie została wymieniona żadna specjalizacja);
- innych (jeżeli wymieniona w treści pieczętki specjalizacja nie pozwalała na zakwalifikowanie do żadnej z wymienionych wyżej grup).

Określono procentowy udział recept przepisanych przez lekarzy wyżej wymienionych grup.

Rezultaty

Realizacja recept na leki psychotropowe z grupy IV-P w aptekach ogólnodostępnych objętych badaniem w poszczególnych miesiącach (lata 2007-2010)

W okresie od lipca 2007 r. do czerwca 2010 r. w aptecę „1” zrealizowano 1423 recepty uwzględnione w badaniu. Brak danych od stycznia 2007 r. do czerwca 2007 r. wynikał z faktu, że apteka nie prowadziła wówczas działalności. Od października 2007 r. do września 2010 r. w aptecę „2”

Tabela 2. Zakres danych gromadzonych dla pojedynczej recepty (pojedynczy rekord)

Gromadzone dla pojedynczej recepty dane	
Przepisany lek	nazwa handlowa
	nazwa międzynarodowa
	dawka
	schemat dawkowania
Pacjent	płeć
	rok urodzenia
	pro auctore/medico, pro familiae
Lekarz ordynujący	specjalizacja/tytuł naukowy
Recepta	data realizacji: miesiąc i rok

Tabela 3. Liczba analizowanych ogółem recept na leki z grupy IVP

	Liczba zrealizowanych recept												Średnia z liczby zrealizowanych recept w aptekach 1–3 w danym miesiącu
	APTEKA 1				APTEKA 2				APTEKA 3				
	2007	2008	2009	2010	2007	2008	2009	2010	2007	2008	2009	2010	
I	0	40	46	28	0	62	78	57	67	64	64	83	58,90 (SD 16,85)
II	0	55	47	31	0	56	65	58	56	60	50	69	54,70 (SD 10,52)
III	0	30	58	26	0	71	66	68	78	72	72	67	60,08 (SD 18,06)
IV	0	44	49	30	0	77	78	67	75	67	60	46	59,30 (SD 16,34)
V	0	49	47	31	0	71	70	48	60	56	66	66	56,40 (SD 12,71)
VI	0	33	57	20	0	78	56	55	61	57	78	80	57,50 (SD 19,36)
VII	16	40	36	0	0	64	65	49	63	67	66	59	52,50 (SD 17,01)
VIII	30	37	32	0	0	57	53	48	59	60	61	68	50,50 (SD 13,24)
IX	28	56	39	0	0	72	61	41	59	68	66	85	57,60 (SD 17,89)
X	30	46	35	0	22	67	52	0	62	87	76	0	53,00 (SD 21,87)
XI	46	38	39	0	41	69	60	0	60	78	65	0	53,90 (SD 14,26)
XII	43	58	53	0	39	65	63	0	64	94	72	0	63,50 (SD 15,79)

SD – odchylenie standardowe

0 – brak danych (przerwa/brak działalności apteki w danym okresie)

zrealizowano 2169 recept (brak danych za okres 01.2007–09.2007 wynikał z faktu, że apteka nie prowadziła wówczas działalności). W okresie od stycznia 2007 r. do września 2010 r. w aptece kodowanej jako „3” zrealizowano 3011 recept. Łącznie w aptekach „1–3” zrealizowano 6603 recepty spełniające kryteria badania. Uwzględniając łączne dane (apteki „1–3”, w latach 2007–2010), nie wykazano istotnych statystycznie różnic między liczbą realizowanych recept dla poszczególnych miesięcy (ANOVA $p < 0,06$). Średnie miesięczne z realizacji wahały się między 50–63 recept na aptekę, przy czym nieznacznie więcej recept realizowano w grudniu, a mniej w sierpniu. Dokładne zestawienie przedstawia **tabela 3**.

Realizacja recept na poszczególne leki psychotropowe z grupy IV-P w aptekach objętych badaniem w zależności od wieku i płci pacjentów, dla których były przepisane

Spośród analizowanych recept (6603) 4445 (około 70%) wystawiono kobietom. Liczba recept wystawionych mężczyznom wynosiła 2158. W analizie uwzględniającej wiek pacjentów zawarto 5992 rekordów; 611 rekordów (9,25%)

wykluczono z uwagi na brak danych na receptcie. Uwzględniając przyjęte w metodyce przedziały wiekowe pacjentów, wykazano, że najczęściej (prawie 50%) recept przepisano osobom w wieku 45–64 lat. Grupie pacjentów z przedziału wiekowego powyżej 65 lat zaordynowano około 40% recept. Pacjentom w wieku 18–44 lat przepisano nieco ponad 10% recept. Otrzymane wyniki zestawiono w **tabeli 4**.

Uwzględniając wiek i płeć pacjentów, wskazano, że spośród badanych recept (n=5992) największą

Tabela 4. Liczba i odsetek realizowanych recept zaordynowanych dla kobiet i mężczyzn w poszczególnych przedziałach wiekowych

Wiek	Ogółem liczba recept (%)	Liczba recept (%)	
		dla kobiet	dla mężczyzn
0–17	14 (0,24)	7 (0,12)	7 (0,12)
18–44	809 (13,50)	478 (7,97)	331 (5,52)*
45–64	2717 (45,34)	1781 (29,72)	936 (15,67)*
65+	2452 (40,92)	1798 (30,00)	654 (10,90)*
ogółem	5992 (100%)	4064 (67,81)	1928 (32,21)

* $p < 0,05$ recepty dla kobiet vs recepty dla mężczyzn w obrębie grupy wiekowej

ich liczbę przepisano kobietom w wieku powyżej 65 lat (30%), co ciekawe – niemal tyle samo objętych badaniem recept zaordynowano kobietom w wieku 45–64 lat. Recepty dla mężczyzn w wieku 45–64 lat stanowiły około 15% wszystkich uwzględnianych recept, natomiast starszym mężczyznom wystawiono ich około 10% (ten sam odsetek odnotowano w przypadku recept dla kobiet w wieku 18–44 lat). Analiza testem Chi² wykazała istnienie istotnych statystycznie różnic, $p < 0,05$, między liczbą recept przepisanych dla mężczyzn i kobiet w poszczególnych kategoriach wiekowych.

Z 4064 recept wystawionych wyłącznie dla kobiet największą liczbę (prawie 45%) przepisano pacjentkom w wieku powyżej 65 lat. Podobny odsetek recept wystawiono dla pacjentek w wieku 45–64 lat. Recepty wystawione dla kobiet z grupy wiekowej 18–44 lat stanowiły nieco więcej niż 10%. Wykazano, że z 1928 wystawionych mężczyznom recept prawie połowę stanowiły recepty zaordynowane pacjentom w wieku 45–64 lat. Pacjentom w wieku powyżej 65 lat wystawiono około 30% recept. Recepty przepisane pacjentom w wieku 18–44 lat stanowiły mniej niż 20%.

Realizacja recept na poszczególne leki psychotropowe z grupy IV-P w aptekach objętych badaniem

W analizie pojedynczych rekordów/recept (n=6603) wykazano ponad 25% udział recept na alprazolam (wśród których preparaty o przedłużonym działaniu stanowiły jedynie około 3%), ponad 16% preskrypcji stanowił zolpidem, a 13%

estazolam. Recepty na pozostałe leki stanowiły łącznie 50%. Ponad 60% (4166) recept zostało wystawionych na leki działające przeciwlękowo (ATC: N 05B) pozostałe recepty przepisano na leki działające nasennie i uspokajająco. Nie obserwowano zależności między płcią pacjenta a stosowaną substancją czynną (tabela 5).

Realizacja recept na leki psychotropowe z grupy IV-P z uwzględnieniem specjalizacji lekarza ordynującego

Na podstawie pieczętki lekarskiej ustalono, że 49,43% wystawili lekarze medycyny rodzinnej i/lub lekarze chorób wewnętrznych (3264 recepty). Przez lekarzy psychiatrów wystawione zostało około 15% (1066 recept). 912 (13,81%) recept przepisali lekarze specjalizujący się w innych dziedzinach medycyny, natomiast 1364 recepty (około 20%) wystawili lekarze bez wyszczególnionej na pieczętce specjalizacji.

Dyskusja

Prezentowana praca wychodzi naprzeciw aktualnym sugestiom środowisk eksperckich, wskazujących na konieczność dokładnej obserwacji zjawiska legalnego użytkowania leków psychotropowych (w tym pochodnych benzodiazepiny BZD i tzw. leków-z). Wybór aptek ogólnodostępnych jako punktów obserwacji jest nowatorski (rzadko pojawiają się tego typu publikacje w kraju i w opinii autorów jest to pierwsza tego typu praca w Polsce) i uzasadniony, ponieważ są to jedyne placówki, gdzie w Polsce zgodnie z prawem można zrealizować recepty na leki z grupy IV-P. Informacje dotyczące populacji użytkowników ww. preparatów pozyskiwano na podstawie wiarygodnego dokumentu, jakim jest recepta lekarska. Zebrano szereg unikalnych w skali kraju danych. Za słabą stronę prezentowanego badania można uznać niewielką liczbę aptek, w których dokonywano przeglądu recept, 2 z 328 zlokalizowanych w Krakowie i jedna z 7 zlokalizowanych w gminie miejsko-wiejskiej, liczącej ponad 13 tysięcy mieszkańców (liczba aptek według danych OIA z 2011 r.). Jednakże liczba mieszkańców przypadających na każdą aptekę wynosiła średnio około 2000 osób, co stanowi próbę pozwalającą wstępnie wnioskować na temat określonej populacji pacjentów (pilotaż). Wnioskowanie przeprowadzono na podstawie ponad 6500 zebranych w charakterze pojedynczych rekordów recept na leki z grupy IV-P (apteki 1–3, lata 2007–2010), co pozwoliło sformułować uogólnione wnioski dotyczące populacji legalnych użytkowników leków psychotropowych zawierających substancje z grupy IV-P w województwie małopolskim. Prezentowane wyniki są szczególnie

Tabela 5. Zestawienie liczby i odsetka recept na poszczególne leki psychotropowe spełniające kryteria badania

	Międzynarodowa nazwa leku	Liczba recept (%)	Liczba recept kobiety (%)	Liczba recept mężczyźni (%)
ATC N05B	Alprazolam	1715 (25,97)	1239 (27,87)	476 (22,06)
	Bromazepam	147 (2,23)	75 (1,69)	72 (3,34)
	Chlordiazepoksyd	38 (0,56)	35 (0,87)	3 (0,14)
	Diazepam	613 (9,28)	336 (7,56)	277 (12,84)
	Klobazam	9 (0,14)	3 (0,07)	6 (0,28)
	Klorazepat	799 (12,10)	531 (11,95)	268 (12,42)
	Lorazepam	433 (6,65)	270 (6,07)	163 (7,55)
	Medazepam	125 (1,98)	110 (2,47)	15 (0,7)
	Oxazepam	287 (4,35)	170 (3,82)	117 (5,42)
	Estazolam	876 (13,27)	614 (13,81)	262 (12,14)
ATC N05C	Lormetazepam	17 (0,26)	13 (0,29)	4 (0,19)
	Midazolam	72 (1,09)	49 (1,10)	23 (1,07)
	Nitrazepam	124 (1,88)	58 (1,3)	66 (3,06)
	Temazepam	284 (4,30)	202 (4,54)	82 (3,8)
	Zolpidem	1064 (16,12)	740 (16,65)	324 (14,99)
Ogółem (%)	6603 (100)	4445 (100)	2158 (100)	

cenne z uwagi na fakt, że w Polsce, w przeciwieństwie do np. krajów skandynawskich, Wielkiej Brytanii czy USA, nie ewidencjonuje się w sposób systemowy użytkowania tej szczególnej grupy preparatów. Za ograniczenie badania nie można uznawać braku wglądu w diagnozę lekarską czy też niemożności określenia czasu trwania terapii, ponieważ nie stanowiły przedmiotu prezentowanego etapu badań.

Analiza recept pozwoliła wnioskować, że ekspedycja leków z grupy IV-P jest względnie stała we wszystkich miesiącach roku. Fakt ten trudno interpretować z uwagi na brak możliwości porównania uzyskanych wyników z trendami dotyczącymi innych grup preparatów i ewentualną trudnością w doborze grupy kontrolnej. Zastanawiać może jedynie fakt, że nier refundowane BZD są lekami do krótkotrwałego stosowania w ograniczonych wskazaniach, a ich sprzedaż utrzymuje się na stałym poziomie. Z uwagi na wymogi prawne podczas badania nie gromadzono danych osobowych, co uniemożliwiało ocenę, czy stała ekspedycja leków z grup ATC N05B i N05C wynikała z dynamiki zachorowań, czy z tendencji do wydłużania terapii [5–7, 9]. Uwzględniając dane pochodzące z badania przeprowadzonego w 2008 r. przez A. Skowron z Pracowni Farmakoepidemiologii i Farmakoekonomiki (obecny Zakład Farmacji Społecznej) Collegium Medicum UJ), w którym wykazano, że 60% ankietowanych pacjentów zapatruje się w leki stale w tej samej aptece (dane własne niepublikowane) – stała wartość sprzedaży BZD w tych samych aptekach powinna skłonić do pogłębienia analiz, w sposób umożliwiający ocenę czasu trwania terapii. Powyższa obserwacja pozwala spekulować, że przynajmniej pewna grupa pacjentów stosuje te leki przez czas dłuższy niż dopuszczalny (wg. Charakterystyk Produktów Leczniczych maksymalny czas wynosi od 10 dni do 12 tygodni, w zależności od leku), co sprzyja występowaniu problemów natury społecznej i ekonomicznej [9, 16, 22].

W prezentowanym badaniu wykazano, że leki z grupy ATC N05B i N05C są w ponad 65% przepisywane kobietom. Pozyskany wynik znajduje swoje odzwierciedlenie w publikacjach innych autorów dotyczących ogółu recept w warunkach polskich [23]. Co ciekawe, badając procentowy udział recept dla pacjentów w różnych grupach wiekowych, zauważono, że w większości (prawie 90%) są one wystawiane dla dwóch grup wiekowych: 45–64 lata i powyżej 65. roku życia. Taki udział tylko nieznacznie różni się od obserwowanego w przypadku recept na wszystkie leki. Udział recept dla pacjentów powyżej 65. roku życia wynosił około 40% [23]. Należy jednak zaznaczyć, że powyższy wynik jest bardzo niepokojący,

podkreślenia wymaga fakt, że będące przedmiotem badania leki psychotropowe są zaliczane do tzw. leków potencjalnie niewłaściwych dla pacjentów geriatrycznych [7, 23–25].

Co ciekawe, recepty wystawione dla pacjentów poniżej 17. roku życia stanowiły mniej niż 0,3% wszystkich ordynacji. Powyższy fakt w zestawieniu z badaniem ESPAD, w którym wykazano, że 18% ankietowanych w Polsce nastolatków zażywało leki z omawianej grupy, powinien wzbudzać szczególne zdumienie środowiska medycznego [3]. Uzyskane dane pozwalają spekulować na temat nieszczelności kontroli użytkowania omawianych leków, a co za tym idzie – umożliwienia ich zastosowania poza wskazaniem osobom innym niż te, dla których lek został przepisany (w tym przypadku nieletnim), pomimo grożących konsekwencji prawnych. Powyższe zjawiska byłyby prawdopodobnie marginalne w przypadku umożliwienia ordynacji i ekspedycji odliczonej liczby tabletek leków z grupy ATC N05B i C dla danego pacjenta (obecnie pacjenci mają przepisywane najczęściej całe opakowania, liczące średnio po 20–30 tabletek – badanie własne). Można przewidywać, że proponowana procedura, przynajmniej częściowo, ograniczyłaby tendencję do gromadzenia niepotrzebnych leków (co jest w Polsce częstym zjawiskiem), jak i zminimalizowałaby prawdopodobieństwo utraty kontroli nad czasem trwania terapii lekiem psychotropowym zarówno ze strony pacjenta, jak i lekarza.

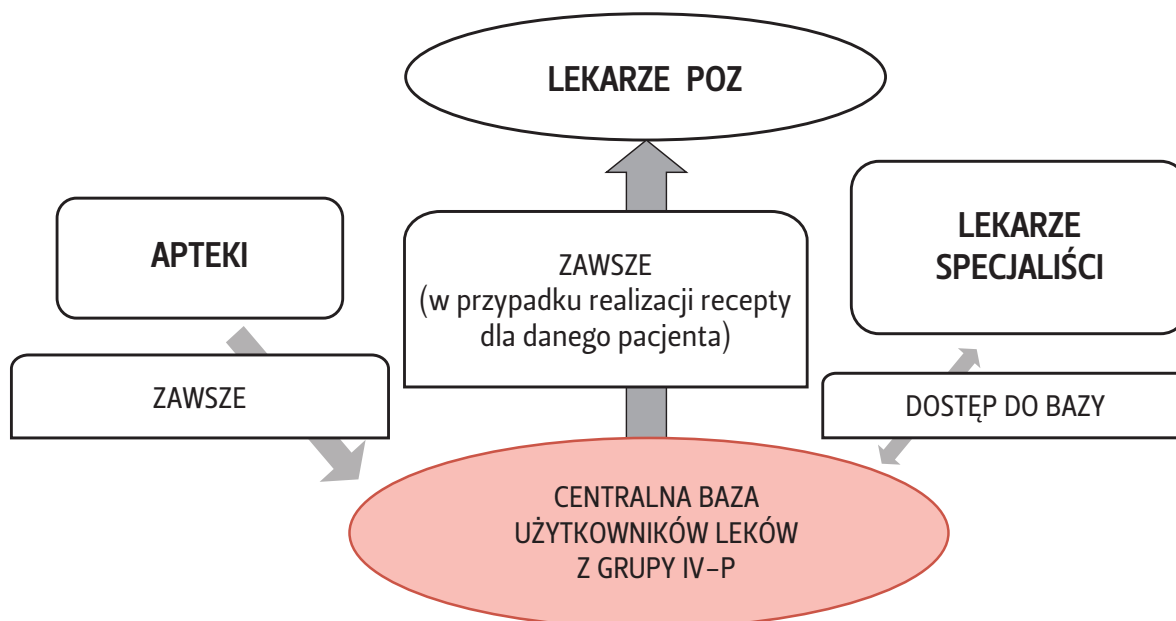
Oceniając zależności między wiekiem i płcią konsumentów leków psychotropowych, wykazano, że liczba zrealizowanych recept na omawiane leki korelowała z obydwoma czynnikami. W przedziale wiekowym 45–64 lat odnotowano prawie dwukrotnie więcej recept dla kobiet, natomiast wśród recept na omawiane leki dla pacjentów powyżej 65. roku życia znalazło się już prawie trzykrotnie więcej recept dla kobiet niż mężczyzn. O ile wynik w grupie wiekowej powyżej 65. roku życia można częściowo tłumaczyć zjawiskami demograficznymi, o tyle w młodszej grupie skłania do refleksji [26]. Co ciekawe, podobne zależności przedstawiane są również w światowym piśmiennictwie, jako budzące zainteresowanie i warte podjęcia dodatkowych badań [24, 28].

Z raportów krajowych wiadomo, że leki uspokajające i nasenne znajdowały się na drugiej pozycji substancji uzależniających (liczba zgłoszeń do leczenia z powodu używania substancji psychoaktywnych). Jednocześnie wykazano, że spośród osób przyjętych do leczenia prawie 80% stanowią mężczyźni, a dodatkowo, że jedynie 14% ogółu leczonych pacjentów stanowią osoby powyżej 45. roku życia [2, 27]. W świetle zaprezentowanych wcześniej wyników własnych (dotyczących wieku i płci użytkowników tych leków) można spekulować, że

jedynie niewielki procent użytkowników benzodiazepin (zwłaszcza kobiet) podejmuje próby ich odstawienia (co może wynikać z braku wiedzy na temat stosowanych leków) oraz skłania do zastanowienia się nad skutecznością identyfikacji problemów lekowych związanych z niewłaściwym użytkowaniem tej grupy leków w Polsce.

W prezentowanej pracy wskazano, jakie produkty lecznicze (spośród objętych analizą) pacjenci stosują najczęściej. Wykazano, że w ponad 60% przepisywano leki klasyfikowane jako anksjolityczne, co można tłumaczyć skłonnością do przepisywania preparatów o teoretycznie niższym potencjale uzależniającym (lub faktem, że preparatów z tej grupy jest na rynku więcej). Ciekawy wynik uzyskano w przypadku analizy ordynacji poszczególnych substancji leczniczych. Wykazano bowiem, że na ponad 25% recept przepisywany został alprazolam (niepokojące jest, że pośród zleczanych preparatów alprazolamu jedynie niewielki procent stanowią formy o przedłużonym działaniu, które są najbezpieczniejsze dla pacjentów), kolejnym często stosowanym preparatem okazał się działający nasennie zolpidem (od 2007 r. uważany za lek o potencjale uzależniającym równym BZD). Częstość ordynacji zolpidemu również skłania do pogłębienia refleksji, zwłaszcza w świetle przesłanek świadczących o konieczności edukacji lekarzy z zakresu najnowszej wiedzy dotyczącej tego leku [29]. Wykazano, że benzodiazepiny oraz leki-z zostały w ponad 50% przepisane przez lekarzy POZ. Zasadna wydaje się sugestia, by lekarz podstawowej

opieki zdrowotnej (POZ) posiadał pełny zakres informacji dotyczących czasu trwania terapii lekami z grup ATC N05 i N05C, umożliwiających kontrolę, czy u danego pacjenta terapia BZD nie jest bezzasadnie kontynuowana. Propozycję monitorowania terapii lekami z grupy pochodnych BZD (schemat przepływu informacji o użytkowaniu preparatów z grupy IV-P) prezentuje **rycina 1**. Koniecznością wydaje się wgląd lekarzy POZ w statystyki dotyczące populacji użytkowników leków psychotropowych (tym samym ich utworzenie) oraz organizowanie szkoleń dotyczących szeroko pojętego użytkowania tych preparatów. Warto zaznaczyć, że badania prowadzone w innych krajach wskazują, że lekarze nie są świadomi sposobu, w jaki pacjenci użytkują pochodne benzodiazepiny [30]. Wdrożenie systemu umożliwiającego monitorowanie terapii wydaje się być zasadne co najmniej z kilku powodów: umożliwiałoby lekarzowi sprawdzenie, czy nie przedłuży pacjentowi terapii zakończonej już przez innego lekarza, jak również uniemożliwiałoby duplikację grupy terapeutycznej oraz pozwoliłoby na wczesną identyfikację osoby zagrożonej uzależnieniem. Ten ostatni czynnik jest szczególnie ważny, zwłaszcza w świetle danych wskazujących, że do ośrodków leczenia uzależnienia w Polsce przez lekarza POZ kierowane jest jedynie 0,3% leczonych tam pacjentów [27]. W świetle powyższych faktów nie do przecenienia jest rola magistrów farmacji, jako źródła rzetelnej informacji o użytkowaniu leków z omawianych grup. Konieczne wydaje się szkolenie farmaceutów w tym zakresie. Uwzględniając



Rycina 1. Schemat systemu umożliwiającego monitorowanie terapii lekami zawierającymi substancje psychotropowe z grupy IV-P. POZ – podstawowa opieka zdrowotna

fakt, że pacjenci w Polsce leczą się u kilku lekarzy, farmaceuta może okazać się jedyną osobą mającą możliwość wychwycenia i podjęcia próby rozwiązania niektórych problemów lekowych związanych z terapią BZD. Wydaje się, że wielu pacjentów może nie być świadomych zagrożeń wynikających z niewłaściwie stosowanych preparatów – działania edukacyjne podjęte przez farmaceutę mogą tym samym stać się bodźcem skłaniającym do modyfikacji zachowań zdrowotnych. Uzyskane w prezentowanej pracy wyniki pozwalają stwierdzić, że grupą osób, na którą farmaceuci powinni zwrócić szczególną uwagę, podejmując aktywność edukacyjną dotyczącą leków z nasennych i przeciwlękowych są pacjentki powyżej 45 r.ż. oraz osoby po 65. r.ż. Proponowane działania edukacyjne mogłyby przyczynić się do zmniejszenia popularności pochodnych BZD, a tym samym do ograniczenia liczby tzw. wieloletnich użytkowników. Co ważne, istnieją badania potwierdzające, że podjęcie interwencji o charakterze edukacyjnym (konsultacja lub spersonalizowany list/ulotka) pozwala pomóc pacjentowi zagrożonemu niewłaściwym użytkowaniem benzodiazepin, jak również wskazujące na znaczenie motywacji lekarza i farmaceuty w tym zakresie [31, 32]. Warto nadmienić, że Europejskie Centrum Monitorowania Narkotyków i Narkomanii (EMCDDA) podało informację, że do 2020 r. liczba osób nadużywających leków podwoi się w porównaniu z 2001 r. Jednocześnie w sprawozdaniu EMCDDA określono monitorowanie zażywania leków psychoaktywnych wydawanych na receptę, jako obszar, w którym konieczne jest podjęcie zintensyfikowanych działań [33]. Biorąc pod uwagę sugestie EMCDDA oraz wyniki uzyskane w przedstawionym badaniu pilotażowym, wdrożono dalszy etap badań. Realizowany obecnie projekt umożliwia wiarygodną ocenę czasu trwania terapii lekami psychotropowymi z grupy IV-P przy udziale farmaceutów z aptek ogólnodostępnych; stworzono wzór standardowej konsultacji farmaceutycznej, jaka powinna towarzyszyć ekspedycji leku psychotropowego o działaniu nasennym lub/i przeciwlękowym, dzięki której farmaceuta zyskuje wiedzę na temat użytkowania preparatów psychotropowych przez pacjenta, która umożliwi farmaceutce wdrożenie strategii minimalnej interwencji, o charakterze edukacyjnym zarówno w przypadku pierwszorazowych użytkowników, jak i osób długotrwale stosujących benzodiazepiny.

Finansowane

Projekt finansowany ze środków Narodowego Centrum Nauki przyznanych na podstawie decyzji DEC-2011/03/D/NZ07/05099

otrzymano: 2014.09.30 · zaakceptowano: 2014.10.26

Piśmiennictwo

1. Świątkiewicz G.: Problem nadużywania legalnych psychoaktywnych farmaceutyków na tle społeczno-ekonomicznej transformacji w Polsce, *Alkoholizm i Narkomania* 2005, 18: 73–92.
2. Czabała C.: Typologia pacjentów poszukujących instytucjonalnej pomocy w związku z nadużywaniem narkotyków, *Serwis informacyjny Narkomania*, 2008, 4: 2–7.
3. Malczewski A., Bukowska B., Jabłoński P., Kidawa M., Struzik M., Sokołowska E., Strzelecka A., Radomska A., Chojcecki D., Bajeroska B., Jędruszek L., Muszyńska D., Krawczyk W.: Raport Krajowy 2009: Sytuacja narkotykowa w Polsce 2009, Warszawa Krajowe Biuro ds. Przeciwdziałania Narkomanii.
4. Krajowe Biuro ds. Przeciwdziałania Narkomanii, <http://www.narkomania.org.pl/portal>.
5. Caplan J.P., Epstein L.A., Quinn D.K., Stevens J.R., Stern T.A.: Neuropsychiatric effects of prescription drug abuse, *Neuropsychol Rev.* 2007, 17: 363–80.
6. McCabe S.E., Cranford J.A., West B.T.: Trends in prescription drug abuse and dependence, co-occurrence with other substance use disorders, and treatment utilization: results from two national surveys; *Addict Behav.* 2008, 33, 1297–305.
7. Dell'osso B., Lader M.: Do benzodiazepines still deserve a major role in the treatment of psychiatric disorders? A critical reappraisal. *Eur Psychiatry.* 2013 Jan, 28(1): 7–20.
8. Sigel E., Lüscher B.P.: A closer look at the high affinity benzodiazepine binding site on GABAA receptors. *Curr Top Med Chem.* 2011, 11(2): 241–6.
9. Czernikiewicz A.: Dlaczego Nie dla benzodiazepin w terapii zaburzeń lękowych? Stosowanie benzodiazepin w praktyce lekarskiej, uzależnienie od benzodiazepin, *Biuletyn Okręgowej Izby Lekarskiej* 2005, 16(1): 37–40.
10. Ashton H.: Guidelines for the rational use of benzodiazepines. When and what to use, *Drugs* 1994, 48(1): 25–40.
11. Araszekiewicz A., Kornet R.: Uzależnienie od benzodiazepin – jak zapobiegać i leczyć? *Psychiatria w Praktyce Ogólnolekarskiej* 2005, 2(5): 88–94, 1643–0956.
12. Struzik M.: Używanie substancji psychoaktywnych przez osoby starsze; *Serwis informacyjny Narkomania* 2008, 4: 26–31.
13. Badora B. i współautorzy: Raport z badania: Konsumpcja substancji psychoaktywnych przez młodzież szkolną – młodzież 2009, *Narkomania* 4(48).
14. Rogers P.D., Compley L.: The nonmedical use of prescription drugs by adolescents, *Adolesc Med State Art Rev.* 2009, 20: 1–8.
15. European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction: www.emcdda.europa.eu.
16. Lader M.: Benzodiazepines revisited – will we ever learn? *Addiction.* 2011 106(12): 2086–109.
17. Ustawa z dnia 29 lipca 2005 r. o Przeciwdziałaniu narkomanii (Dz.U. 2005, 179, 1485).
18. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 11 września 2006 r. w sprawie środków odurzających, substancji psychotropowych, prekursorów kategorii I i preparatów zawierających te środki lub substancje (Dz.U. 2006, 169, 1216).
19. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 7 maja 2007 r. w sprawie recept lekarskich (Dz.U. 2007, 97, 646).
20. Ustawa z dnia 29 sierpnia 1997 r. o ochronie danych osobowych (Dz.U. 2002, 101, 926).
21. Uchwała nr 110/05/IV Naczelnej Rady Lekarskiej z dnia 16 września 2005 r. w sprawie treści pieczętki lekarskiej.
22. Waloch N.: Lekoman nosi garsonkę; *Gazeta Wyborcza, Narkopolacy*, 2009: 7165245.
23. Kosińska K., Brandys J.: Leki potencjalnie niewłaściwe dla pacjentów geriatrycznych, *Przegląd Lekarski* 2007, 64(1): 19–23.
24. Curtis L.H. i współautorzy: Inappropriate prescribing for elderly Americans in a large outpatient population, *Arch Intern Med.* 2004, 9–23, 164(15): 1621–5.
25. American Geriatrics Society 2012 Beers Criteria Update Expert Panel. American Geriatrics Society updated Beers Criteria for potentially inappropriate medication use in older adults. *J Am Geriatr Soc.* 2012, 60(4): 616–31.
26. Małopolski Urząd Wojewódzki w Krakowie, Wydział Polityki Społecznej: Biuletyn statystyczny ochrony zdrowia województwa małopolskiego za rok 2009, 10.02.2011.
27. Sierosławski J.: Monitorowanie problemu narkotyków i narkomanii w Warszawie. Raport z monitorowania zgłaszalności do leczenia za rok 2005, Wyd. Krajowe Biuro ds. Przeciwdziałania Narkomanii, Warszawa 2006.
28. Johnell K, Fastbom J.: Gender and use of hypnotics or sedatives in old age: a nationwide register-based study, *Int J Clin Pharm.* 2011, 33(5): 788–93.

29. Hoffmann F.: Perceptions of German GPs on benefits and risks of benzodiazepines and Z-drugs. *Swiss Med Wkly*. 2013, 143: w13745.
30. Høiseth G., Kristiansen K.M., Kvanne K., Tanum L., Lorentzen B., Refsum H.: Benzodiazepines in geriatric psychiatry: what doctors report and what patients actually use. *Drugs Aging*. 2013, 30(2): 113-8.
31. Mugunthan K., McGuire T., Glasziou P.: Minimal interventions to decrease long-term use of benzodiazepines in primary care: a systematic review and meta-analysis. *Br J Gen Pract*. 2011, 61(590): e573-8. doi: 10.3399/bjgp11X593857. Review. Erratum in: *Br J Gen Pract*. 2013, 63(606): 12.
32. Ten Wolde G.B., Dijkstra A., Van Empelen P., Knuistingh Neven A., Zitman F.G.: Psychological determinants of the intention to educate patients about benzodiazepines. *Pharm World Sci*. 2008, 30(4): 336-42.
33. 2012 Annual report on the state of the drugs problem in Europe-EMCDDA, Lisbon, November 2012 <http://www.emcdda.europa.eu/publications/annual-report/2012>.

Zjawisko oporności wielolekowej komórek nowotworowych, ze szczególnym uwzględnieniem preparatów platyny

Piotr Białas

Katedra i Zakład Biologii Komórki, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Adres do korespondencji: Piotr Białas, Katedra i Zakład Biologii Komórki, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, ul. Rokietnicka 5D, 60-806 Poznań, e-mail: pbialas@ump.edu.pl

Właściwości cisplatyny

Cisplatyna (cis-diaminodichloroplatyna (II)) była pierwszym preparatem leczniczym należącym do grupy alkilujących związków koordynacyjnych platyny (II), wprowadzonym do leczenia na początku lat 70. XX w. dzięki odkryciu przez Rosenberga jej aktywności biologicznej [1, 2]. Znalazła zastosowanie w chemioterapeutycznym leczeniu raków: jądra, jajnika, głowy i szyi, pęcherza, szyjki macicy, a także czerniaka i chłoniaków [3].

Cisplatyna nie ulega wchłonięciu po podaniu doustnym, dlatego najczęstszą drogą podania jest iniekcja dożylna. Wiąże się w 90% z białkami osocza i wykazuje dwufazowy połowiczny okres półtrwania, wynoszący 25–50 minut oraz 59–90 godzin. Kumuluje się w wątrobie, macicy i nerkach, w podobnym stopniu zarówno w tkankach zdrowych, jak i zmienionych nowotworowo. Częściowo wydalana jest z moczem [4, 5].

Jak każdy lek przeciwnowotworowy, cisplatyna wykazuje szereg działań niepożądanych, do których zalicza się m.in.: nudności, wymioty, mielotoksyczność, nefrotoksyczność, neurotoksyczność i ototoksyczność. Wystąpienie efektów toksycznych jest uzależnione od dawki leku. Dotyczy to szczególnie działania neurotoksycznego i ototoksycznego [6].

Cisplatyna podana drogą iniekcji dożylnej zostaje związana przez jony chlorkowe obecne we krwi. Stężenie jonów Cl⁻ we krwi jest względnie stałe i kształtuje się na poziomie około 100 mM. Cząsteczka leku dla prawidłowego farmakologicznego działania tworzy związek kompleksowy z jonami chloru dzięki charakterystycznemu ułożeniu dwóch ligandów aktywnych chemicznie (jony chloru w pozycji

Occurrence of multidrug resistance of tumor cells with essential reference to platinum drugs

Multidrug resistance is an occurrence based on the simultaneous presence of resistance to several or more different drugs in terms of mechanisms of action and the chemical structure. In the context of this characteristic of tumor cells may be acquired or have primary origin. The mechanisms of multidrug resistance with particular emphasis on processes occurring after administration of cisplatin. Cisplatin is used in medicine for more than forty years due to known and validated properties in blocking the replication of the genetic material of cells. Cisplatin combination chemotherapy is the cornerstone of treatment of many cancers. It is used to treat various types of cancers (e.g. testis, ovary, head and neck, bladder, cervix cancers) both alone and combination chemotherapy.

Keywords: cisplatin, multidrug resistant, cancers.

© Farm Pol, 2014, 70(12): 675–678

cis) oraz dwóch obojętnych elektrycznie niereaktywnych chemicznie ligandów (grupy aminowe). Następnie przenika wskutek dyfuzji biernej przez błonę komórkową do cytoplazmy, gdzie stężenie jonów chlorkowych, wynoszące około 4 mM, jest dużo niższe w porównaniu do krwi. W cytoplazmie jony chlorkowe w wyniku hydrolizy zostają zastąpione cząsteczkami wody, a następnie naładowana elektrycznie dodatnio cząsteczka cisplatyny ulega deprotonacji. Tak przereagowana molekula leku może zacząć reagować z materiałem genetycznym komórki.

Mechanizmem działania cisplatyny jest inhibicja replikacji DNA przez tworzenie wiązań wewnątrznicynowych. Ze wszystkich połączeń tworzonych przez cisplatynę około 65% stanowią dwufunkcyjne 1,2-wewnątrznicynowe połączenia krzyżowe

tworzone pomiędzy dwoma sąsiednimi atomami guaniny (N7). Połączenia cis-Pt-GG-N7,N7 oraz występujące nieco rzadziej cis-Pt-AG-N7,N7 determinują efekt terapeutyczny (**rycina 1**). Przeprowadzone badania z wykorzystaniem elektroforezy żelowej pokazały, że uplatynowanie powoduje 35–45° wygięcie DNA w stronę dużego rowka helisy w miejscu wewnątrznicowego połączenia cis-Pt-GG-N7,N7. W związku z tym atom azotu (N7) nie bierze udziału w tworzeniu wiązania wodorowego z przeciwległą komplementarną zasadą azotową. Efektem końcowym uplatynowania helisy DNA jest powstrzymanie działania polimerazy DNA, a co za tym idzie – także inhibicja replikacji [5, 7, 8].

Połączenia cis-Pt-GG-N7,N7 są bardzo stabilne, a rozerwane mogą zostać przez silne czynniki nukleofilowe, jak np. tiomocznik czy cyjanek. Oddziaływanie związków platyny z helisą DNA poprzedza hydroliza kompleksu, traktowana jako pierwszy etap biotransformacji. Hydroliza prowadzi do wytworzenia aktywnego metabolitu cis-diaminodichloroplatyny (II), dlatego wprowadzone związki kompleksowe platyny można traktować jako proleki [9, 10].

Oporność wielolekowa

Oporność wielolekowa jest zjawiskiem opartym na występowaniu jednoczesnej oporności na kilka lub kilkanaście leków odmiennych pod względem budowy chemicznej oraz mechanizmów działania. W przypadku komórek nowotworowych właściwość ta jest cechą pierwotną uwarunkowaną genetycznie bądź nabytą w wyniku ekspozycji na chemioterapeutyki. O oporności pierwotnej świadczy brak odpowiedzi na podanie chemioterapeutyku od samego początku leczenia, zaś o oporności wtórnej, gdy odpowiedź ta została utracona w trakcie terapii. Oporność pierwotna jest uzależniona od funkcjonowania mechanizmów metabolizujących leki, a ściślej rzecz biorąc – od mechanizmów odpowiadających za usuwanie leków ze środowiska wewnątrz komórki.

Z kolei wśród mechanizmów prowadzących do powstania wtórnej oporności na leki w komórkach zaliczono:

- wzrost efektywności usuwania leków ze środowiska wewnątrzkomórkowego,
- zmniejszenie lub całkowite zahamowanie transportu leków do wnętrza komórki,
- aktywację systemów redukujących toksyczność wprowadzonych substancji,
- blokowanie procesu apoptozy,
- zaburzenia procesów obejmujących zmiany w strukturze DNA,
- zmiany w białkach wiążących lek [11–13].

Oporność lekowa komórek nowotworowych jest nabywana poprzez wielorakie mechanizmy, do

których zalicza się: nadekspresję komórek docelowych leku, mutację, inaktywację leku oraz eliminację leku z komórek. Komórki nowotworowe po uprzedniej odpowiedzi na chemioterapeutyki wykazują zdolność regeneracji, co skutkuje wystąpieniem zjawiska oporności wielolekowej [14, 15].

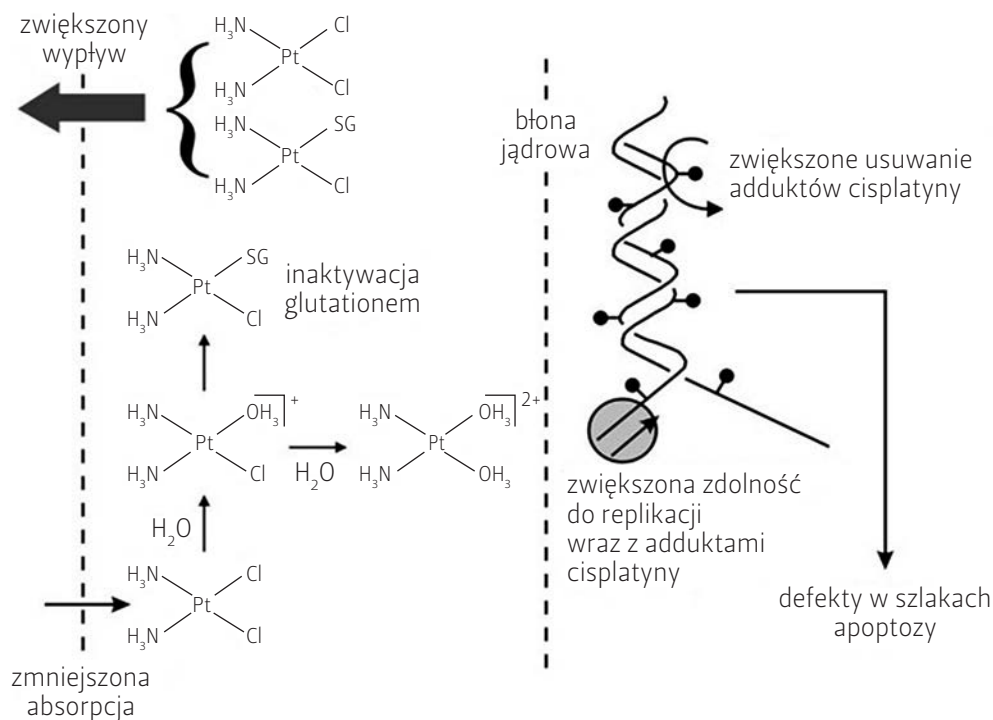
Jednym z głównych mechanizmów nabywania oporności wielolekowej jest aktywny transport substancji leczniczej z wnętrza komórki do środowiska zewnątrzkomórkowego. Odbywa się on przy udziale białek nazywanych wielolekowymi transporterami, zaliczanymi do rodziny białek ABC. Głównymi transporterami obecnymi w komórkach nowotworowych są glikoproteina P i białka MRP (*MDR-related protein*) [13, 16].

Istnieje kilka hipotez odnośnie do działania glikoproteiny P. Jedną z koncepcji zakłada, iż białko „wyciąga” leki z błony komórkowej i aktywnie transportuje je do przestrzeni zewnątrzkomórkowej. Cząsteczki leku, które w sposób bierny przechodzą przez błonę do cytoplazmy, zostają związane na poziomie hydrofobowej części podwójnej warstwy białkowo-lipidowej. W kolejnym etapie, przy wykorzystaniu energii pochodzącej z hydrolizy, ATP transportowane są ponownie na zewnątrz komórki. Ta właściwość transportowa glikoproteiny P może zostać zmniejszona poprzez:

- zablokowanie miejsc wiążących leki;
- zmiany właściwości frakcji lipidowej błony komórkowej;
- oddziaływanie na poziomie białko-chemioterapeutyk, prowadzące do zmian konformacyjnych glikoproteiny P i jej zdolności wiązania leków [16, 17].

Pomimo iż cisplatyna jest skutecznym lekiem chemioterapeutycznym stosowanym w leczeniu różnych rodzajów nowotworów, istnieje spore ryzyko wykształcenia oporności nabytej. Podczas stosowanej chemioterapii komórki nowotworowe mogą wykazywać zmniejszoną wrażliwość na cisplatynę, co wiąże się z koniecznością stosowania większych dawek leku, jednocześnie zwiększając ryzyko wystąpienia toksyczności wielonarządowej [18].

Cisplatyna, wnikać do wnętrza komórek, wiąże się z DNA. Procesy prowadzące do spadku ilości zgromadzonej cisplatyny w komórkach powodują duże ograniczenia w praktyce klinicznej [19]. Do obecnie postulowanych mechanizmów oporności komórek na cisplatynę zalicza się: zmniejszoną wewnątrzkomórkową akumulację cisplatyny, wynikającą z nadmiernego wypływu leku bądź jego niedostatecznej absorpcji, zwiększoną inaktywację przez wewnątrzkomórkowe białka (m.in. glutation), zwiększone naprawy powstałych adduktów cisplatyna-DNA, zwiększoną zdolność do replikacji wcześniejszych adduktów,



Rycina 1. Schemat obrazujący postulowane mechanizmy oporności komórek na cisplatynę [20]

defekty w szlakach odpowiedzialnych za apoptozę (rycina 1) [20].

Synteza glutationu przebiega w dwóch etapach. Początkowo powstaje γ -glutamylcysteina, której tworzenie katalizuje enzym syntetaza γ -glutamylcysteiny, a następnie, przy wykorzystaniu syntetazy glutationowej, powstaje glutation. Cisplatyna może wiązać się kowalencyjnie z glutationem i następnie zostać przetransportowana do środowiska zewnątrzkomórkowego. Powstanie kompleksu cisplatyny i glutationu powoduje niemożność wytworzenia adduktów i zmniejszenie ich cytotoksycznego potencjału. Zmniejszenie ilości tworzonych glutationu jest możliwe przy użyciu związku BSO (DL-butionina-S,R-sulfoksymina), będącego inhibitorem syntetazy γ -glutamylcysteiny. W badaniach nad komórkami raka jajnika opornymi na cisplatynę wykazano, że użycie BSO zwiększa efektywność leczenia cisplatyną [21–23].

Oporne na leczenie komórki nowotworowe poddane działaniu cisplatyny mogą także wykazywać zdolność do usuwania adduktów cisplatyna-DNA oraz do naprawiania zaistniałych uszkodzeń. Przypuszcza się, iż naprawa DNA możliwa jest dzięki obecności specyficznych białek naprawy, do których zalicza się m.in. białkowe produkty genów XRCC1 (*X-ray repair complementing defective repair in Chinese hamster cells 1*) oraz YB1 (*Y box binding protein 1*). Przeprowadzone

badania wykazały zwiększony poziom tych białek w nowotworowych komórkach opornych na leczenie cisplatyną [21, 24].

Jak już wspomniano, oporność wielolekowa komórek nowotworowych może także wynikać z nadekspresji genu kodującego glikoproteinę P oraz zwiększonej ilości białek oporności wielolekowej MRP. Działają one jako ATP-zależne pompy transportujące molekuly leku do środowiska zewnątrzkomórkowego. W niektórych modelach *in vitro* uzyskano zahamowanie procesu oporności na cisplatynę przez jednoczesne podawanie środków inhibujących działanie glikoproteiny P i MRP, do których zaliczono cyklosporynę A i PAK-104P (analog pirydyny) [25].

Zdolność do replikowania materiału genetycznego ze zintegrowanymi adduktami cisplatyny została udowodniona w wielu badaniach. W modelu komórkowym ustalonej linii raka jajnika A2780/DDP Schmidt i Chancy wykazali, iż cytotoksyczność adduktów cisplatyny była niemal pięciokrotnie mniejsza w komórkach linii A2780/DDP w stosunku do macierzystej linii A2780. Dodatkowo wykazano, że naprawa DNA zaszła tylko w 20% wszystkich komórek A2780/DDP, co wskazuje na fakt, iż komórki linii A2780/DDP wykazywały czterokrotnie większą tolerancję na obecność adduktów cisplatyny [26, 27].

Otrzymano: 2014.10.02 · Zaakceptowano: 2014.11.03

Piśmiennictwo

1. Rosenberg B.: Platinum complexes for the treatment of cancer, *Nucleic Acid-Metal Ion Interactions*, 1980, 1: 1-29.
2. Gurtowska N., Klokowski T.: Mechanizmy działania związków platyny u chorych z czerniakiem złośliwym, *Medical and Biological Sciences* 2009, 23(1): 11-18.
3. Pizarro A.M., Sadler P.J.: Unusual DNA binding modes for metal anticancer complexes, *Biochimie* 2009, 91: 1198-1211.
4. Kostowski W., Herman Z.: *Farmakologia. Podstawy farmakoterapii. Podręcznik dla studentów medycyny i lekarzy*, Wyd. III, tom 2, Warszawa: Wydawnictwo Lekarskie PZWL, 2008.
5. Malinowska K., Modranka R., Kędziora J.: Leki przeciwnowotworowe stosowane w leczeniu oraz będące w fazie badań klinicznych, *Polski Merkuriusz Lekarski*, 2007, XXIII(135): 165-169.
6. Tsang R.Y., Al-Fayea T., Au H. J.: Cisplatin overdose: toxicities and management, *Drug safety* 2009, 32: 1109-1122.
7. Bloemink M.J., Diederik J.M., Dorenbos J.P., Heetebrij R.J., Keppler B.K., Reedijk J.: Calcium ions do accelerate the DNA binding of new antitumor-active platinum aminophosphonate complexes, *European Journal of Inorganic Chemistry* 1999, 10: 1655-1657.
8. Pinto A.L., Lippard S.J.: Binding of the antitumor drug cis-diamminedichloroplatinum(II) (cisplatin) to DNA, *Biochimica et Biophysica Acta* 1985, 780(3): 167-180.
9. Martin R. B.: *Platinum Complexes: Hydrolysis and Binding to N(7) and N(1) of Purines*, *Cisplatin: Chemistry and Biochemistry of a Leading Anticancer Drug*, Zurich 1999, 183-205.
10. Berners-Price S., Appleton T. G.: *The Chemistry of Cisplatin in Aqueous Solution*, *Platinum-Based Drugs in Cancer Therapy*, Totowa Humana Press Inc 2000: 3-35.
11. Kulbacka J., Saczko J., Chwilkowska A.: Rak jelita grubego - charakterystyka i oporność na leczenie, *Onkologia w Praktyce Klinicznej* 2008, 4(4), 135-140.
12. Cieślak A., Szejnach J.: Molekularne mechanizmy chemiooporności w raku nerki, *Wsp. Onkol.* 2005, 9: 123-128.
13. Gottesman M.M., Fojo T., Bates S.: Multidrug resistance in cancer: role of ATP-dependent, *Nat. Rev. Cancer* 2002, 2: 48-58.
14. Dean M., Fojo T., Bates S.: Tumour stem cells and drug resistance, *Nat. Rev. Cancer* 2005, 5: 275-286.
15. Lenart K., Szyda A., Kielbasiński M., Duś D., Podolak-Dawidziak M.: Kliniczne skutki oporności wielolekowej w nowotworach, *Onkologia w Praktyce Klinicznej* 2005, (1)1: 18-26.
16. Michalak K., Hendrich A. B.: Rola lipidów błony komórkowej w zjawisku oporności wielolekowej i jego modulacji, *Post. Biochem.* 2002, 48: 208-219.
17. Borst P., Evers R., Wijnholds J.: A family of drug transporters: the multidrug resistance-associated proteins, *J.Nat. Cancer Inst.* 2000, 92: 1295-1302.
18. Brabec V., Kasparkova J.: Modifications of DNA by platinum complexes, Relation to resistance of tumors to platinum antitumor drugs, *Drug Resist. Updat.* 2005, 8: 131-146.
19. Torigoe T., Izumi H., Ishiguchi H., Yoshida Y., Tanabe M., Yoshida T., Igarashi T., Niina I., Wakasugi T., Imaizumi T., Momii Y., Kuwano M., Kohno K.: Cisplatin Resistance and Transcription Factors, *Curr. Med. Chem. - Anti-Cancer Agents* 2005, 5: 15-27.
20. Kartalou M., Essigmann J. M.: Mechanisms of resistance to cisplatin, *Mutation Research* 2001, 478: 23-43.
21. Bukowska B.: Glutathion: biosynteza, czynniki indukujące oraz stężenie w wybranych jednostkach chorobowych, *Medycyna pracy* 2004, 55(6): 501-509.
22. Ishikawa T., Ali-Osman F.: Glutathione-associated cis-diamminedichloroplatinum(II) metabolism and ATP-dependent efflux from leukemia cells, Molecular characterization of glutathione-platinum complex and its biological significance, *J. Biol. Chem.* 1993, 268: 20116-20125.
23. Lai G.M., Ozols R.F., Young R.C., Hamilton T.C.: Effect of glutathione on DNA repair in cisplatin-resistant human ovarian cancer cell lines, *J. Natl. Cancer Inst.* 1989, 81: 535-539.
24. Wang Z.H., Miao X.P., Tan W., Zhang Z.R., Xu B.H., Lin D.X.: Single nucleotide polymorphisms in XRCC1 and clinical response to platinum-based chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer, *Ai Zhong* 2004, 23: 865-868.
25. Akiyama S., Chen Z. C., Kitazono M., Sumizawa T., Furukawa T., Aikou T.: Mechanisms for resistance to anticancer agents and the reversal of the resistance, *Hum Cell* 1999, 12: 95-102.
26. Mamenta E.L., Poma E.E., Kaufmann W.K., Delmastro D. A., Grady H. L., Chaney S. G.: Enhanced replicative bypass of platinum-DNA adducts in cisplatin-resistant human ovarian carcinoma cell lines, *Cancer research* 1994, 1, 54(13): 3500-3505.
27. Schmidt W., Chaney S. G.: Role of carrier ligand in platinum resistance of human carcinoma cell lines, *Cancer research* 1993, 53(4): 799-805.

Cystatyna C jako wskaźnik uszkodzenia nerek jodowanymi środkami kontrastowymi po przezskórnej interwencji wieńcowej

Maria Warwas, Katarzyna Gruszecka, Bogusława Konopska

Katedra i Zakład Biochemii Farmaceutycznej Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu

Adres do korespondencji: Maria Warwas, Katedra i Zakład Biochemii Farmaceutycznej, Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Analityki Medycznej, Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu, ul. Borowska 211 A, 50-556 Wrocław, e-mail: maria.warwas@umed.wroc.pl

Wprowadzenie

Powszechność występowania choroby niedokrwiennej serca, która stała się chorobą cywilizacyjną XXI w., wiąże się z koniecznością wykonywania coraz większej liczby zabiegów przezskórnych interwencji wieńcowych, PCI (*Percutaneous Coronary Intervention*), podczas których stosowane są radiologiczne środki kontrastowe, nazywane także cieniującymi, CM (*Contrast Medium*). Są one często przyczyną ostrego uszkodzenia nerek, AKI (*Acute Kidney Injury*), określanego także nefropatią kontrastową, CIN (*Contrast Induced Nephropathy*) lub CI-AKI (*Contrast Induced-Acute Kidney Injury*). Nefropatia kontrastowa przyczynia się do przedłużenia pobytu chorego w szpitalu, wzrostu zachorowalności i śmiertelności, a także wielokrotnienia ponoszonych kosztów. Ze względu na wzrastającą liczbę wykonywanych zabiegów kardiologii inwazyjnej CIN stanowi poważny problem kliniczny i społeczny [1].

Rutynowa diagnostyka laboratoryjna CIN opiera się na klasycznych markerach upośledzenia funkcji nerek, czyli stężeniu kreatyniny oraz wartości współczynnika przesączania kłębuszkowego, GFR (*Glomerular Filtration Rate*) [2]. Stężenie kreatyniny jest mało czułym i niewiarygodnym wskaźnikiem funkcji nerek, gdyż zbyt późno ostrzega o ich niewydolności. Spadek wartości klirensu kreatyniny pojawia się dopiero po uszkodzeniu przynajmniej połowy czynnych kłębuszków nerkowych. Konieczność zmiany tradycyjnej diagnostyki CIN potwierdza również zależność stężenia kreatyniny w surowicy krwi od wielu czynników pozanerkowych, m.in. od masy mięśniowej, płci,

Cystatin C as a marker of contrast media – induced kidney injury after percutaneous coronary intervention · Acute renal failure is a frequent complication of percutaneous coronary intervention with the use of iodinated contrast media. Due to the high risk of contrast-induced nephropathy it is looked for new and more sensitive markers of kidney damage than the routinely used serum concentration of creatinine. This review summarizes an overview of recent literature concerning the usefulness of the serum concentration of cystatin C for detecting, predicting and prevention of contrast-induced nephropathy connected with the percutaneous coronary intervention.

Additionally, the articles comparing the diagnostic value of cystatin C with the utility of neutrophil gelatinase associated lipocalin for the early detection of contrast-induced nephropathy were discussed.

Keywords: cystatin C, contrast-induced nephropathy, percutaneous coronary intervention.

© Farm Pol, 2014, 70(12): 679–685

wieku, stanu odżywienia i rasy, które wpływają na jej stężenie i mogą prowadzić do zafalszowania wyników [3].

Celem niniejszego opracowania jest zaprezentowanie cystatyny C (cysC) w aspekcie markera nefropatii kontrastowej po PCI. Tytułem wprowadzenia omówiono krótko procedurę przezskórnej interwencji wieńcowej, stosowane środki kontrastowe oraz patomechanizm CIN. Zasadniczą część pracy poświęcono przeglądowi piśmiennictwa na temat użyteczności oznaczania stężenia cysC w surowicy krwi w wykrywaniu, przewidywaniu i prewencji CIN, w oparciu o literaturę naukową (bazy MEDLINE i SCOPUS) z ostatniego dziesięciolecia, skupiając się na najnowszych pozycjach.

Przezkórna interwencja wieńcowa

Postęp w dziedzinie medycyny pozwala obecnie lekarzom zobaczyć strukturę i stan danego narządu. Jest to możliwe dzięki zastosowaniu radiologicznych środków kontrastowych. Są to substancje chemiczne, które wprowadzone doustnie, dożylnie lub dotętniczo pochłaniają promieniowanie rentgenowskie w innym stopniu niż tkanki organizmu, umożliwiając w ten sposób wgląd w struktury danego organu. Środki kontrastowe wykorzystywane są w trakcie procedur diagnostycznych, takich jak: tomografia komputerowa, ultrasonografia i rezonans magnetyczny oraz podczas procedur terapeutycznych, w tym zabiegów PCI. Zastosowanie CM jest konieczne do otrzymania wysokiej jakości obrazów i wiarygodnych wyników. Współcześnie obserwowany wzrost liczby przeprowadzanych badań i zabiegów kardiologii inwazyjnej wiąże się z jednej strony z poprawą stanu zdrowia pacjentów cierpiących na chorobę niedokrwienną serca, z drugiej zaś strony znacznie zwiększa ryzyko wystąpienia CIN [1, 2, 4].

Przezkórne interwencje wieńcowe, określane także mianem zabiegów przezkórnej śródnaczyniowej angioplastyki wieńcowej, dawniej zwane angioplastyką balonową, są niechirurgicznymi procedurami stosowanymi w przypadku zamknięcia światła tętnic wieńcowych u osób cierpiących na chorobę niedokrwienną serca. Zwężenie światła naczynia spowodowane jest powstawaniem blaszek miażdżycowych na skutek przewlekłego procesu zapalnego występującego w obrębie śródbłonka, który prowadzi do miażdżycy naczyń krwionośnych. Zabiegi PCI przeprowadza się w celu zmniejszenia niedokrwienia mięśnia sercowego, zminimalizowania jego uszkodzenia i przywrócenia prawidłowego przepływu krwi przez naczynia wieńcowe. Rewaskularyzacja zmniejsza bóle stenokardialne (związane z chorobą niedokrwienną serca, występujące w obrębie klatki piersiowej), poprawia długoterminowy czas przeżycia pacjenta i zapobiega powikłaniom, takim jak: niewydolność serca, zaburzenia jego rytmu czy ostry zespół wieńcowy. Przezkórne interwencje wieńcowe są leczeniem alternatywnym w stosunku do pomostowania aortalno-wieńcowego. Procedury te zostały opracowane przez radiologów i były pierwotnie przez nich wykonywane, ale aktualnie przeprowadzane są przez specjalistów z dziedziny kardiologii interwencyjnej. Najnowsze wytyczne Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego zalecają wykonywanie zabiegów PCI także w przypadku pacjentów cierpiących na stabilną chorobę wieńcową [5].

Spośród wszystkich procedur wykorzystujących środki kontrastowe do celów diagnostycznych

i terapeutycznych zabiegów PCI związane są z najwyższym ryzykiem wystąpienia CIN [6].

Środki kontrastowe

Radiologiczne jodowane środki kontrastowe są w użyciu od ponad 60 lat. Zbudowane są z 1 lub 2 pierścieni aromatycznych połączonych kowalencyjnie z atomami jodu. Różnią się między sobą budową łańcuchów bocznych, co wpływa na właściwości fizykochemiczne i farmakodynamiczne, tolerancję czy zdolność do wiązania się z białkami osocza. Rozwój badań nad środkami cieniującymi przebiegał kilkietapowo. W latach 50. opracowano jonowe monomery (np. Iodothalamate), w latach 80. niejonowe monomery (np. Iohexol) oraz jonowe dimery (np. Ioxaglate), zaś w latach 90. niejonowe dimery (np. Iodixanol) o osmolalności takiej, jaką ma krew. Obecnie najczęściej używany Iodixanol (nazwa firmowa Visipaque) składa się z dwóch pierścieni aromatycznych połączonych kowalencyjnie z sześcioma atomami jodu. Wprowadzenie niejonowych dimerów pokazało, że możliwe jest obniżenie osmolalności bez znacznego wpływu na jakość CM. Dimery wykazują znacznie większą lepkość niż monomery [7].

Właściwości farmakokinetyczne jodowanych środków cieniujących zdeteminowane są przez ich rozpuszczalność, osmolalność i lepkość. Rozpuszczalność zmienia się w zależności od charakteru łańcuchów bocznych pierścienia aromatycznego. Podstawniki lipofilowe zmniejszają rozpuszczalność w wodzie i zwiększają stopień wiązania się z białkami osocza. Z kolei grupy hydrofilowe, takie jak acetamidowa czy polihydroksylowa, poprawiają rozpuszczalność w wodzie i tolerancję oraz obniżają stopień wiązania się z białkami. Im większa liczba atomów jodu związana z cząsteczką, tym niższa jej rozpuszczalność w wodzie. Dodanie dużej liczby hydrofilowych grup karboksylowych lub hydroksylowych jest niezbędne do uzyskania odpowiedniej rozpuszczalności w roztworach wodnych, która decyduje o tym, czy dana substancja może być zastosowana jako środek cieniujący [8].

Osmolalność jest to liczba moli substancji czynnej w określonej objętości rozpuszczalnika. Obejmuje ona zarówno cząsteczki przechodzące, jak i te nie przechodzące przez błonę komórkową. Jonowe CM charakteryzują się wyższą osmolalnością niż środki niejonowe, ponieważ zawierają ładunek elektryczny, a ich roztwory wodne posiadają kationy zwiększające zawartość cząsteczek w 1 mililitrze w porównaniu do substancji niejonowych. Niejonowe CM pozbawione są ładunku elektrycznego i posiadają znacznie niższą osmotyczność niż jonowe. Najstarsze jonowe środki kontrastowe o charakterze hiperosmolalnym pozwalają

wprawdzie na otrzymanie obrazów o bardzo dobrej jakości, ale w większym stopniu uszkadzają nerki. Niejonowe CM charakteryzują się niższą osmolalnością niż te jonowe. Najnowsza III generacja CM obejmuje związki niejonowe, izoosmolalne, które wywołują najmniej powikłań w postaci CIN [8].

Inną ważną właściwością fizykochemiczną jest lepkość definiowana jako tarcie wewnętrzne roztworu, determinujące szybkość wlewu. Substancje o dużej lepkości powodują zmiany krążenia krwi w miejscu podania, więc płyny o wyższej lepkości muszą być podawane we wlewie przez znacznie dłuższy czas niż płyny o niskiej lepkości. Lepkość roztworu wpływa także na funkcjonowanie nerek i może przyczynić się do rozwoju CIN. Badania przeprowadzone na zwierzętach pokazały, że niejonowe izoosmolalne dimery silniej zwiększają lepkość moczu niż niejonowe hipoosmolalne monomery. Może to prowadzić do wzrostu retencji jodu w nerkach oraz do wzrostu wakuolizacji nabłonka kanałków nerkowych, przyczyniając się do pogorszenia sprawności nerek [8].

Po podaniu donaczyniowym CM szybko rozprzeczają się w płynie wewnątrzkomórkowym i zewnątrzkomórkowym organizmu. Nie są metabolizowane, lecz szybko eliminowane przez nerki na drodze przesączania kłębuszkowego. Czas potrzebny na usunięcie połowy objętości CM z surowicy krwi, czyli biologiczny okres półtrwania, wynosi ok. 1–2 godzin. U pacjentów z prawidłową funkcją nerek całkowita eliminacja podanego kontrastu zajmuje 24 godziny. Natomiast u chorych z obniżoną wydolnością filtracyjną czas ten wynosi ponad 40 godzin. Alternatywna droga eliminacji, czyli usuwanie z żółcią, przebiega wolno i trwa długo. Warto wspomnieć o tym, że wydajną metodą oczyszczania krwi z CM jest hemodializa i dializa otrzewnowa [8].

Najistotniejsze działania uboczne jodowanych środków kontrastowych to: reakcje wynikające z nadwrażliwości, wpływ na funkcję tarczycy oraz nefropatia kontrastowa [9].

Nefropatia kontrastowa

Nefropatia kontrastowa (CIN), inaczej ostre uszkodzenie nerek wywołane podaniem środka kontrastowego (CI-AKI) podczas procedur radiologicznych, jest wiodącą przyczyną ostrej niewydolności nerek u około 10% hospitalizowanych pacjentów. Częstość występowania jest zależna od stanu funkcjonalnego nerek przed podaniem CM oraz od innych czynników ryzyka, z których przewlekła choroba nerek (*Chronic Kidney Disease*, CKD) jest najbardziej istotna. Częstość występowania CIN w populacji ogólnej waha się od

0,6–6%, podczas gdy w grupach wysokiego ryzyka może sięgać nawet 50%. Po koronografii CIN występuje u 3,3–16,5% pacjentów [1, 2].

Ostre uszkodzenie nerek po zastosowaniu środków kontrastowych ma wiele definicji w literaturze medycznej. Wg źródeł z 2014 r. CIN rozpoznawane jest, gdy stężenie kreatyniny wzrasta o więcej niż 0,3 mg/dl w ciągu 48 godzin od podania środka kontrastowego lub gdy wzrost stężenia kreatyniny po 7 dniach w stosunku do wartości wyjściowej sięga przynajmniej 50%, a oliguria trwa dłużej niż 6 godzin [4]. Ostra niewydolność nerek pojawia się po zabiegach PCI prawie wyłącznie u pacjentów cierpiących na przewlekłą niewydolność nerek lub dysfunkcję lewej komory serca [6].

Częstość pojawiania się objawów CIN zależy od ilości współistniejących czynników ryzyka, dotyczących zarówno pacjenta, jak i procedury radiologicznej. Do czynników ryzyka zależnych od pacjenta należą: wiek powyżej 75 lat, przewlekła choroba nerek, cukrzyca ze współistniejącą przewlekłą niewydolnością nerek (stężenie kreatyniny $\geq 1,5$ mg/dl), odwodnienie, hypoalbuminemia (< 35 g/L), upośledzenie funkcji serca i niestabilność hemodynamiczna, anemia, obniżony hematokryt ($< 36\%$ u kobiet, $< 39\%$ u mężczyzn), hipotensja, choroba naczyń obwodowych, równoczesne stosowanie leków nefrotoksycznych. Do czynników ryzyka zależnych od procedury należą: typ środka kontrastowego, jego osmolalność, jonowość, lepkość, duża dawka, wielokrotne podanie w ciągu 72 godzin, dotętnicze podanie i zabieg kardiochirurgiczny po ekspozycji na CM. Czynniki ryzyka wymagające weryfikacji to: płeć żeńska, szpiczak mnogi, zespół metaboliczny, marskość wątroby, hiperurykemia, przeszczep nerki, stan przedcukrzycowy, białkomocz, leki z grupy inhibitorów konwertazy angiotensyny i blokery receptora dla angiotensyny II, cukrzyca u pacjentów z prawidłową funkcją nerek, użycie niskoosmolalnego środka kontrastowego u pacjentów grupy wysokiego ryzyka, nadciśnienie tętnicze [8, 9].

Patofizjologia nefropatii kontrastowej nie jest do końca poznana, a informacje na jej temat zostały zebrane w dużej mierze na podstawie badań z udziałem zwierząt doświadczalnych. Istotną rolę w uszkodzeniu rdzenia nerki odgrywa niedotlenienie, które może być spowodowane przez trzy odrębne, choć wzajemnie oddziaływujące na siebie procesy [4, 8]:

- efekty hemodynamiczne spowodowane przez CM prowadzące do niedokrwienia komórek cewek nerkowych na skutek zwężenia naczyń wewnątrznerkowych,
- działanie reaktywnych form tlenu i wolnych rodników nasilające stres oksydacyjny i procesy zapalne w organizmie,

- bezpośrednie działanie toksyczne CM na komórki kanalików nerkowych.

Wciąż poszukuje się nowych, lepszych niż kreatynina czy GFR biomarkerów ostrego uszkodzenia nerek, w tym po PCI, które umożliwiłyby jego wczesne wykrycie. Idealny marker uszkodzenia nerek środkiem kontrastowym nie powinien wymagać podawania substancji egzogennej, ale powinien być łatwy do oznaczenia, czuły na zmiany, zmieniać się szybko i specyficznie po podaniu środka kontrastowego, prognozować kliniczny przebieg uszkodzenia nerek, np. potrzebę dializy czy zgon [10]. Do intensywnie badanych markerów należy m.in. cystatyna C [10–12].

Cystatyna C jako wskaźnik funkcji nerek

Cystatyna C (cysC) jest nieglikozylowanym, drobnocząsteczkowym białkiem o masie cząsteczkowej 13,3 kDa, należącym do grupy inhibitorów proteaz cysteinowych (katepsyn B, H i L). Jest ona syntetyzowana w stałym tempie i uwalniana do krwi przez wszystkie komórki jądrzaste organizmu. Występuje w płynach ustrojowych i tkankach, nie wiąże się z białkami surowicy. Najwyższe jej stężenie stwierdzono w pęcherzykach nasiennych i ośrodkowym układzie nerwowym [13]. Dzięki niskiej masie cząsteczkowej, dodatniemu ładunkowi i fizjologicznemu punktowi izoelektrycznemu jest ona swobodnie filtrowana przez kłębuszki nerkowe do moczu pierwotnego. W części proksymalnej kanalików krętych cysC jest resorbowana na drodze endocytozy z udziałem wieloligandowego receptora – megaliny. Receptor ten, odpowiedzialny za usuwanie większości białek niskocząsteczkowych z organizmu, do osiągnięcia pełnej aktywności wymaga obecności koreceptora, jakim jest kubilina, i transbłonowej glikoproteiny o nazwie amnionless. W komórkach kanalików proksymalnych cysC jest prawie w całości katabolizowana i rozkładana do wolnych aminokwasów, które powracają do krążenia [14]. W rezultacie w moczu zdrowych osób cysC występuje w bardzo niskich stężeniach, mieszczących się w przedziale 0,03–0,3 mg/l [15].

W przeciwieństwie do kreatyniny cysC nie podlega sekrecji kanalikowej, a ponadto wykazuje mniejsze zróżnicowanie osobnicze. Na jej stężenie w surowicy krwi nie mają wpływu: rytm dobowy, stan nawodnienia organizmu, wiek (powyżej 1 roku życia), płeć, wzrost ani masa mięśniowa pacjenta [14]. Nie wymaga ona specjalnych warunków przechowywania, nie wykazuje interferencji z innymi substancjami występującymi powszechnie w próbkach surowicy, z wyjątkiem dużego stężenia triglicerydów, i jest relatywnie łatwo mierzalna metodami immunologicznymi, immunoturbidymetryczną lub immunonefelometryczną [15]. Wszystkie te

cechy sprawiają, że cysC powinna być lepszym markerem filtracji kłębuszkowej niż powszechnie stosowana kreatynina.

Istnieją jednak doniesienia o pewnych stanach klinicznych, które niezależnie od czynności nerek prowadzą do wzrostu stężenia cysC w surowicy. Zalicza się do nich: zaburzenia hormonalne tarczycy, uogólniony stan zapalny, cukrzycę, hiperbilirubinemię, hipertriglicydemię oraz terapię dużymi dawkami glikokortykosteroidów czy wysoką aktywność enzymu przekształcającego angiotensynę [11, 13, 16]. Ostatnio zaproponowano wzór matematyczny, który pozwala dokonać korekty stężenia dla surowic o stężeniu triglicerydów wyższym niż 5,9 mmol/l, co jest częste u pacjentów z chorobami nerek [17].

Pomiar stężenia cysC w surowicy krwi służy przede wszystkim do oceny filtracji kłębuszkowej nerek. CysC spełnia wiele cech idealnego markera GFR: nie łączy się z białkami surowicy – co ułatwia jej swobodną filtrację, jest w pełni resorbowana w cewkach nerkowych i nie jest wydzielana przez kanaliki. Ponadto wykazuje niską zmienność wewnątrzosobniczą. Jej stężenie w surowicy osób zdrowych powinno wynosić od 0,80 do 2,5 mg/l [13].

Pomiar stężenia cysC w moczu jest przydatny w wykrywaniu AKI u pacjentów oraz zwierząt doświadczalnych podczas testowania nowych związków, kandydatów na leki, pod kątem nefrotoksyczności [18]. Do tej pory brak jest doniesień literaturowych odnoszących się do stężenia cysC w ludzkim moczu w kontekście PCI.

Stężenie cystatyny C w surowicy a PCI

W ciągu ostatnich kilkunastu lat przeprowadzono wiele badań mających na celu dokładne poznanie użyteczności klinicznej oznaczania stężenia cysC w surowicy krwi dla określenia GFR i wykrywania ostrego uszkodzenia nerek, w tym po zabiegach PCI [10, 12, 19]. Przebadani zostali pacjenci dorośli z prawidłowym i obniżonym GFR (przewlekła choroba nerek, cukrzyca, choroba niedokrwienna serca) oraz dzieci z wrodzonymi chorobami serca. Już w 2004 r. donoszono, iż kinetyka wzrostu stężenia cysC różni się od kinetyki wzrostu stężenia kreatyniny. Cystatyna C osiąga maksimum po 24 godz., podczas gdy kreatynina wzrasta po 48 godz. od podania CM. Badana grupa liczyła jednak tylko 41 osób [20]. W następnych latach starano się poznać lepiej wartość diagnostyczną oznaczania cysC. Przykładowo, badanie przeprowadzone dla populacji 87 pacjentów poddanych cewnikowaniu serca wykazało, że przy wartości odcinającej dla cysC >1,2 mg/l wartość pola powierzchni pod krzywą oceny jakości klasyfikatorów ROC (*Receiver*

Operating Characteristic) wynosi 0,933 w porównaniu do wartości 0,832 dla kreatyniny, co wskazuje na wyższą wartość diagnostyczną cysC w stosunku do kreatyniny [21]. Użyteczność oznaczania stężenia cysC i kreatyniny w surowicy krwi w detekcji CIN u dzieci z wrodzonymi wadami serca (n=46), poddanych angiografii wieńcowej, okazała się porównywalna, przy czym częstość występowania CIN u badanych dzieci była wysoka, bo sięgała 34,7% [22].

U pacjentów z CKD (n=410) cysC okazała się być lepszym i bardziej wiarygodnym niż kreatynina markerem wczesnego (24-godzinnego) wykrycia CI-AKI, pozwalającym także na przewidzenie ryzyka pojawienia się poważnych, niepożądanych powikłań w ciągu jednego roku [23]. Ostatnio inni badacze potwierdzili, że cysC, mierzona 48 godz. po koronografii z zastosowaniem CM, jest czulszym markerem CI-AKI niż kreatynina. Autorzy ci postulują, żeby oznaczanie stężenia cysC wprowadzić do rutynowej praktyki zamiast kreatyniny w celu wykrywania i prognozowania uszkodzenia nerek po CM. Przyznają jednak w dyskusji wyników pracy, że na przeszkodzie stoi wyższy koszt oznaczenia cysC niż kreatyniny [12].

Coraz częściej rekomenduje się utworzenie panelu biomarkerów CIN, który obejmowałby kilka markerów funkcji nerek, różniących się pochodzeniem, stężeniem w płynach ustrojowych, stopniem ekspresji w nerce i czułością analityczną. Do najczęściej proponowanych należą cysC oraz często z nią porównywana lipokalina związana z żelatyną ludzkich neutrofilów (*Neutrophil Gelatinase Associated Lipocalin*, NGAL) [19]. Lipokalina jest polipeptydem o masie 25 kDa, produkowanym na stałym poziomie, występującym w ziarnistościach neutrofilów, wątrobie, nerkach i komórkach nabłonkowych. Białko to wiąże siderofory (substancje chelatujące żelazo), reguluje wewnątrznerkowy przepływ żelaza, działa antyapoptotycznie oraz uczestniczy w różnicowaniu komórek nabłonkowych kanalików nerkowych i nefronów. Poprzez wiązanie sideroforów bakteryjnych wykazuje także silne działanie bakteriostatyczne. Stężenie NGAL w surowicy krwi osób zdrowych jest bardzo niskie. Natomiast w odpowiedzi na różne stany patologiczne, takie jak: infekcja, zapalenie, niedokrwienie czy ostre uszkodzenie nerek, stężenie NGAL w surowicy krwi i w moczu gwałtownie wzrasta.

W celu wykrycia CIN porównywano cysC z NGAL u pacjentów ze stabilną dusznicą piersiową z prawidłowym GFR (n=100), stwierdzając, że stężenie cysC w surowicy krwi wzrasta istotnie po 8 godz. od PCI, natomiast NGAL po 4 godz. [24]. W innych badaniach badano zachowanie się kreatyniny, NGAL i cysC u chorych z CKD (n=100), poddanych koronarografii. Zaobserwowano CIN po 24 godz. od

zabiegu u 4 pacjentów w oparciu o stężenie cysC (wzrost o $\geq 25\%$, w porównaniu do wartości przed zabiegiem) oraz u 7 w oparciu o stężenie NGAL [25]. Z przytoczonych obserwacji wynika, że NGAL i cysC szybciej wykrywają CIN niż kreatynina, choć większą wartość wydaje się mieć NGAL. Podobne obserwacje poczyniono po przebadaniu 220 pacjentów, spośród których CIN zdiagnozowano u 30 [26]. Ostatnio donoszono, że NGAL oznaczana w moczu 24 godz. po PCI (n=128) pozwala z większym prawdopodobieństwem niż surowicza kreatynina czy cysC przewidzieć CI-AKI [27].

CysC, obok bilirubiny i białka C-reaktywne-go (hs-CRP), jest także niezależnym czynnikiem zdolnym do przewidywania restenozy po założeniu stentu (n=163) [28]. Stężenie cysC w surowicy krwi ($>1,12$ mg/l) jest markerem o dużej mocy prognostycznej, który przewiduje ryzyko śmierci pacjentów z zawałem serca, z uniesieniem odcinka ST w elektrokardiogramie (STEMI), po 1 miesiącu od PCI (n=475) [29]. Wzrost stężenia cysC zaobserwowano również w grupie pacjentów (n=277) z poważnymi incydentami wieńcowymi, bez uniesienia odcinka ST w EKG. Wartość pola pod krzywą ROC dla cysC, troponiny (TnI), hs-CRP i izoenzymu kinazy kreatyninowej (CK-MB) wynosiła odpowiednio: 0,737; 0,630; 0,692 i 0,650 [30]. CysC jest lepszym predyktorem śmiertelności wśród osób z chorobami naczyń wieńcowych (n=2757) niż wzór MDRD (*Modification of Diet in Renal Diseases*) oparty na pomiarze stężenia kreatyniny w surowicy krwi [31].

Oznaczanie stężenia cysC w surowicy krwi jest także wykorzystywane do potwierdzenia użyteczności znanych wcześniej lub nowych czynników ryzyka CIN po PCI. Czynniki znane od dawna, a wymienione już wcześniej, czyli: nawodnienie pacjenta przed zabiegiem, użycie jak najmniejszej dawki CM czy odstawienie leków potencjalnie nefrotoksycznych, omówione zostały dokładnie w pracach zbiorczych [8, 9, 32]. W ciągu ostatnich kilku lat badania skupione były na poszukiwaniu środków farmakologicznych użytecznych w prewencji CIN. Przykładowo, badania dla populacji pacjentów z CKD (n=31), pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym (n=398) lub pacjentów z GFR niższym od 60 ml/min/1,73 m² (n=307) nie potwierdziły, że N-acetylocysteina (związek o charakterze antyoksydacyjnym) zmniejsza ryzyko wystąpienia CIN po PCI [33–35]. Nie potwierdzono także nefroprotektoryjnego działania kwasu liponowego u chorych z cukrzycą poddanych koronografii [36]. Potwierdzono natomiast, że wysokie dawki atorwastatyny u chorych ze STEMI poddanych PCI (n=161), działają ochronnie na nerki oraz że podane łącznie alprostadil i atorwastatyna są skuteczne i działają synergistycznie w zapobieganiu CIN u pacjentów

z łagodnym lub umiarkowanym uszkodzeniem nerek (n=156) poddanych angiografii [37, 38]. Stosując oznaczanie cysC w surowicy jako wskaźnik uszkodzenia nerek, wykazano, że lepszym typem nawodnienia organizmu przed podaniem CM jest stosowanie wodorowęglanu lub węglanu sodu niż chlorku sodu (n=142) [39].

Wnioski

- Jodowane środki kontrastowe należą do związków potencjalnie nefrotoksycznych, które mogą powodować ostre uszkodzenie nerek po zabiegach przezskórnej interwencji wieńcowej.
- Cystatyna C jest bardziej czułym i specyficznym biomarkerem CIN niż kreatynina, gdyż wykrywa spadek GFR znacznie wcześniej, wyprzedzając detekcję zmian stężenia kreatyniny o 1–5 dni, natomiast później niż NGAL.
- Wzrost stężenia cysC w surowicy krwi pojawia się po 6 godz. od przeprowadzenia PCI, podczas gdy stężenie NGAL w moczu wzrasta po 1–3 godzinach.
- Wartość prognostyczna cysC w porównaniu do kreatyniny w przewidywaniu CIN oraz przyszłych poważnych zdarzeń wieńcowych jest tak- że wyższa.
- W ostatnich latach, stosując jako marker funkcji nerek cysC: (a) potwierdzono skuteczność alprostadilu i atorwastatyny w zapobieganiu CIN oraz ich właściwości nefroprotektoryjne, (b) wykazano, że lepszym typem nawodnienia organizmu przed podaniem CM jest zastosowanie wodorowęglanu lub węglanu sodu niż chlorku sodu, (c) nie potwierdzono by N-acetylocysteina czy kwas α -liponowy zapobiegały CIN.

Otrzymano: 2014.10.05 · Zaakceptowano: 2014.10.30

Piśmiennictwo

1. Górczyca-Michta I., Woźniakowska-Kapłon B.: Nefropatia kontrastowa u pacjentów poddanych przezskórnej interwencji wieńcowej. *Post. Kardiol. Interw.* 2011, 7, 2(24): 165–172.
2. Jaroszyńska A., Główniak A., Rudnicka-Drożak E., Wysokiński A., Jaroszyński A.J.: Nefropatia indukowana kontrastem radiologicznym. *Forum Med. Rodz.* 2012, 6(3): 139–148.
3. Dembińska-Kieć A., Naskalski J. [w]: Diagnostyka laboratoryjna z elementami biochemii klinicznej. Wyd. III. Elsevier Urban & Partner, Wrocław 2010: 663–671.
4. Deek H., Newton P., Sheerin N., Noureddine S., Davidson P.M.: Contrast media induced nephropathy: A literature review of the available evidence and recommendation for practice. *Aust. Crit. Care* 2014, doi: 10.1016/j.aucc.2013.12.002.
5. Gil R. J., Opolski G. [w] *Kardiologia Interwencyjna*. Tom 2, Topol E.J., Urban & Partner, Wrocław 2010: 458–463.
6. Chang C-F., Lin C-C.: Current concepts of contrast-induced nephropathy: A brief review. *J. Chin. Med. Assoc.* 2013, 76(12): 673–681.
7. Solomon R.: Contrast Media: Are there differences in nephrotoxicity among contrast media?. *BioMed. Res. Int.* 2014: 934947, PMID: 24587997.
8. Geenen R.W.F., Kingma H.J., van der Molen A.J.: Contrast-induced nephropathy: pharmacology, pathophysiology and prevention. *Insights Imaging* 2013, 4(6): 811–820.

9. Andreucci M., Solomon R., Tasanarong A.: Side effects of radiographic contrast media: pathogenesis, risk factors, and prevention. *BioMed. Res. Int.* 2014: 741018, PMID: 24895606.
10. Briguori C., Quintavalle C., Donnarumma E., Conderolli G.: Novel biomarkers for contrast-induced acute kidney injury. *BioMed. Res. Int.* 2014: 568738, PMID: 24982897.
11. Charlton J.R., Portilla D., Okusa M.D.: A basic science view of acute kidney injury biomarkers. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2014, 29(7): 1301–1311.
12. Ebru A.E., Kilic A., Korkmaz F.S., Seker R., Sasmaz R., Demitras S., Biyikli Z.: Is cystatin-C superior to creatinine in the early diagnosis of contrast-induced nephropathy?: A potential new biomarker for an old complication. *J. Postgrad. Med.* 2014, 60(2): 135–140.
13. Séronie-Vivien S., Delanaye P., Piéroni L., Mariat C., Froissart M., Cristol J-P.: Cystatin C: current position and future prospects. *Clin. Chem. Lab. Med.* 2008, 46(12): 1664–1686.
14. Konopska B., Grzebyk E., Warwas M.: Postępy badań nad użytecznością oznaczania cystatyny C u dzieci. *Diagn. Lab.* 2013, 49(1): 39–47.
15. Warwas M., Piwowar A.: Moczowa cystatyna C jako biomarker uszkodzenia kanalików nerkowych. *Post. Hig. Med. Dośw.* 2011, 65(on line): 562–568.
16. Filler G., Berard R., Huang S-H.S.: ACE levels may affect cystatin C measurements. *Clin. Biochem.* 2014, 47(1–2): 129–131.
17. Witzel S.H., Butts K., Filler G.: Elevated triglycerides may affect cystatin C recovery. *Clin. Biochem.* 2014, 47(7–8): 676–678.
18. Warwas M., Piwowar A., Żurawska-Plaksek E.: Nowe moczowe biomarkery nefrotoksyczności leków. *Farm. Pol.* 2013, 69(8): 458–463.
19. Wasung M.E., Chawla L.S., Madero M.: Biomarkers of renal function, which and when?. *Clin. Chim. Acta* 2014, doi:10.1016/j.cca.2014.08.039.
20. Rickli H., Benou K., Ammann P., Feht Th., Brunner-La Rocca H.H., Petridis H., Riesen W., Wuthrich R.P.: Time course of serial cystatin C levels in comparison with creatinine after application of radiocontrast media. *Clin. Nephrol.* 2004, 61(2): 98–102.
21. Kato K., Sato N., Yamamoto T., Iwasaki Y.K., Tanaka K., Mizuno K.: Valuable markers for contrast-induced nephropathy in patients undergoing cardiac catheterization. *Circ. J.* 2008, 72(9): 1499–1505.
22. Özdemir O., Oğuz A.D., Eren A., Şanlı C., Söylemezoğlu H.O., Çaycı A.B.: Cystatin C as biomarker of contrast-induced nephropathy in pediatric cardiac angiography. *Turk. J. Med. Sci.* 2014, 44(2): 178–185.
23. Briguori C., Visconti G., Rivera N.V., Focaccio A., Golia B., Giannone R., Castaldo D., De Micco F., Ricciardelli B., Colombo A.: Cystatin C and contrast-induced acute kidney injury. *Circulation* 2010, 121(19): 2117–2122.
24. Bachorzewska-Gajewska H., Małyszko J., Sitniewska E., Małyszko J.S., Pawlak K., Myśliwiec M., Lawnicki S., Szmittkowski M., Dobrzycycki S.: Could neutrophil-associated-lipocalin and cystatin C predict the development of contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary interventions in patients with stable angina and normal serum creatinine values?. *Kidney Blood Press. Res.* 2007, 30(6): 408–515.
25. Alharazy S.M., Kong N., Saidin R., Gafor A.H., Maskon O., Mohd M., Zakaria S.Z.: Serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin and cystatin C are early biomarkers of contrast-induced nephropathy after coronary angiography in patients with chronic kidney disease. *Angiology* 2014, 65(5): 436–442.
26. Padhy M., Kaushik S., Girish M.P., Mohapatra S., Shah S., Koner B.C.: Serum neutrophil gelatinase associated lipocalin (NGAL) and cystatin C as early predictors of contrast-induced acute kidney injury in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Clin. Chim. Acta* 2014, doi: 10.1016/j.cca.2014.04.016.
27. Liebetrau C., Gaede L., Doerr O., Blumenstein J., Rixe J., Teichert O., Willmer M., Weber M., Rolf A., Mollman H., Hamm C., Nef H.: Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) for the early detection of contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary intervention. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* 2014, 74(2): 81–88.
28. Zhao C., Yang L., Mao L., Zhong L., Li X., Wei S.: Cystatin C associates with the prediction of in-stent restenosis among patients receiving stent implantation: results of the 1-year follow-up. *Coron. Artery Dis.* 2013, 24(5): 357–360.
29. Akgul O., Uyarel H., Ergelen M., Pusuroglu H., Gul M., Turen S., Bulut U., Baycan O.F., Ozal E., Cetin M., Yildirim A., Uslu N.: Predictive value of elevated cystatin C in patients undergoing primary angioplasty for ST-elevation myocardial infarction. *J. Crit. Care* 2013, 28(5): 882.e13–e20.
30. Yan S., Zhang X., Tian X., Li J., Zhuang L., Zhuang X., Jiang Y.: The predictive value of plasma cystatin C for non-ST-elevation acute coronary syndrome treated with percutaneous coronary intervention. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.* 2014, 94(1): 3–10 (streszczenie).
31. Angeli F., Verdecchia P., Savonitto S., Arraiz G., Zaninotto M., Broccatelli A., Cosma C., De Servi S., Sabino F., Brigupri C., Ambrosio G.,

- Cavallini C.: Cystatin C and risk of mortality among patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Eurointervention* 2014, doi:10.4244/EIJY14M08_02.
32. Li J-H., He N-S.: Prevention of iodinated contrast-induced nephropathy. *Chin. Med. J.* 2011, 124(23): 4079-4082.
 33. Merkle M., Sauter M., Argirov M., Wörnle M.: Cystatin C and creatinine markers for radiocontrast-induced nephropathy in patients treated with N-acetylcysteine. *Ren. Fail.* 2010, 32(1): 85-90.
 34. Jaffery Z., Verma A., White C.J., Grant A.G., Collins T.J., Grise M.A., Jenkins J.S., McMullan P.W., Patel R.A., Reilly J.P., Thornton S.N., Ramee S.R.: A randomized trial of intravenous N-acetylcysteine to prevent contrast induced nephropathy in acute coronary syndromes. *Catheter Cardiovasc. Interv.* 2012, 79(6): 921-926.
 35. Erturk M., Uslu N., Gorgulu S., Akbay E., Kurtulus G., Akturk I.F., Akgul O., Surgit O., Uzun F., Gul M., Isiksacan N., Yildirim A.: Does intravenous or oral high-dose N-acetylcysteine in addition to saline prevent contrast-induced nephropathy assessed by cystatin C?. *Coron. Artery Dis.* 2014, doi:10.1097/MCA.000000000000073.
 36. Cicek M., Yildirim A., Okyay K., Yazici A.C., Aydinalp A., Kanyilmaz S., Muderrisoglu H.: Use of alpha-lipoic acid in prevention of contrast-induced nephropathy in diabetic patients. *Ren. Fail.* 2013, 35(5): 748-753.
 37. Dashti-Khavidaki S., Moghaddas A., Heydari B., Khalili H., Lessan-Pezeshki M.: Statins against drug-induced nephrotoxicity. *J. Pharm. Sci.* 2013, 16(4): 588-608.
 38. Liu W-J., Zhang B.C., Guo R., Wei Y.D., Li W.M., Xu Y.W.: Renoprotective effect of alprostadil in combination with statins in patients with mild to moderate renal failure undergoing coronary angiography. *Chin. Med. J.* 2013, 126(18): 3475-3480.
 39. Jarocka I.T., Bachórzewska-Gajewska H., Kobus G., Czaban S., Małyško J., Dobrzycki S.: Renal function after percutaneous coronary interventions depending on the type of hydration. *Adv. Med. Sci.* 2013, 58(2): 1-7.

Genotypowanie apolipoproteiny E (ApoE) jako skuteczny biomarker w badaniach neurotoksyczności

Agata Banaś-Pomietło¹, Joanna Włodek¹, Maciej Gawlik²

¹ Studentka Oddziału Analityki Medycznej Wydziału Farmaceutycznego Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum

² Katedra i Zakład Toksykologii, Wydział Farmaceutyczny, Uniwersytet Jagielloński, Collegium Medicum, Kraków

Adres do korespondencji: Maciej Gawlik, Katedra i Zakład Toksykologii, Wydział Farmaceutyczny, Uniwersytet Jagielloński, Collegium Medicum, ul. Medyczna 9, 30-688 Kraków, e-mail: mfgawlik@cyf-kr.edu.pl

Genotyping of apolipoprotein E (ApoE) as an effective biomarker in neurotoxicity studies

Due to the difficulty of determining potential of neurotoxic factors, biomarkers are commonly used as a base for assessing the risk of damage to nerve cells by neurotoxic substances. Apolipoprotein E may correlate with the occurrence of multiple disease states such as Alzheimer's Disease (AD) and diabetic peripheral neuropathy. Depending on its isoform, ApoE can interact differently within the central nervous system. It is also responsible for structural and functional changes in the brain that can lead to neurodegeneration. In children, it can cause neurodevelopmental disorders. Individuals carrying the ε4 allele may be prone to neurotoxic changes as well as sensitization of nerve cells to neurotoxic effects of various factors such as heavy metals. For this reason, APOE genotyping could be used as an additional test in determining the likelihood of incidence of various diseases of the central nervous system and result in effective prevention of subsequent pathological changes.

Keywords: apolipoprotein E, genotyping, biomarker, neurotoxicity.

© Farm Pol, 2014, 70(12): 686–692

Wstęp

Jak wiadomo układ nerwowy kontroluje wszelkie procesy życiowe organizmu, a zakłócenie jego funkcji jest często fatalne w skutkach. Liczba potencjalnych czynników neurotoksycznych jest trudna do oszacowania, a uszkodzenia neurotoksyczne mogą zagrażać człowiekowi na każdym etapie rozwoju. Dlatego wciąż poszukuje się skutecznych biomarkerów neurotoksyczności, których odpowiednie zastosowanie byłoby podstawą oceny poziomu ryzyka uszkodzenia komórek układu nerwowego.

Apolipoproteina E (ApoE), która jest podstawową apolipoproteiną w ośrodkowym układzie nerwowym, staje się przedmiotem badań jako potencjalny biomarker uszkodzeń neurotoksycznych, gdyż bierze udział w wielu różnych procesach zachodzących w mózgu. Działanie ApoE w mózgu w dużej mierze zależy od występowania określonej jej izoformy, co warunkowane jest zmiennością osobniczą. Dlatego genotypowanie tego białka – jako jedno z narzędzi biologii molekularnej – próbuje się wykorzystać do oszacowania posiadania przez daną osobę określonego genotypu ApoE oraz jego skutków klinicznych.

W niniejszej pracy omówiono związek genotypu ApoE z ryzykiem wystąpienia różnych chorób. Szczególnie zwrócono uwagę na toksyczne zmiany zachodzące w mózgu pod wpływem różnych, zarówno endo-, jak i egzogennych czynników neurotoksycznych oraz ich potencjalny związek z posiadaniem genotypem ApoE.

Celem pracy było przedstawienie obecnego stanu wykorzystania genotypowania apolipoproteiny E w kontekście uszkodzeń neurotoksycznych.

Neurotoksyczność

Neurotoksyczność definiuje się jako dowolne niekorzystne oddziaływania na struktury lub funkcje ośrodkowego i/lub obwodowego układu nerwowego przez biologiczne, fizyczne i chemiczne czynniki, które zmniejszają zdolność organizmu do przeżycia, reprodukcji oraz przystosowania do środowiska [1, 2]. Niekorzystnymi skutkami działania neurotoksycznego mogą być niepożądane skutki uboczne farmakoterapii, efekty wynikające

z przedawkowania substancji, funkcjonalna lub strukturalna odpowiedź kompensacyjna w celu podtrzymania prawidłowych funkcji organizmu lub jakiegokolwiek odchylenie od stanu prawidłowego. Trudnym zadaniem jest określenie stopnia uszkodzenia układu nerwowego. O ile niektóre istotne skutki mogą być mierzone bezpośrednio technikami neurochemicznymi, neurofizjologicznymi i neuropatologicznymi, o tyle inne muszą być oceniane na podstawie obserwacji zachowania, ponieważ uszkodzenia układu nerwowego mogą przybierać różne formy, często są bardzo subtelne i trudne do zdiagnozowania. Uszkodzenia neurotoksyczne mogą zagrażać człowiekowi na każdym etapie rozwoju, ale kształtujący się system nerwowy jest szczególnie narażony na uszkodzenie przez niektóre substancje chemiczne, podczas gdy dojrzały organizm jest mniej podatny na te czynniki [3].

Liczba potencjalnych czynników neurotoksycznych jest trudna do oszacowania ze względu na ograniczenia w istniejącej bazie danych. Przybliżenia znajdujące się we współczesnej literaturze sugerują, że tylko około 25% chemikaliów rutynowo używanych w przemyśle ma udokumentowane działanie neurotoksyczne. Bazując na tych źródłach, szacunkowa liczba substancji neurotoksycznych, w których skład wchodzi: leki, dodatki do żywności i kosmetyków i pestycydy waha się w przedziale 1500–5000 [4].

Wyróżniamy cztery etapy w procesie oceny narażenia na czynniki neurotoksyczne: identyfikacja zagrożenia (ocena jakościowa), ocena zależności dawka–odpowiedź organizmu (ocena ilościowa), ocena narażenia (związana z wielkością i czasem ekspozycji) i charakterystyka zagrożenia (konkluzja wyników trzech pierwszych etapów) [5].

Ze względu na złożoność układu nerwowego do oceny toksycznego wpływu ksenobiotyku pożądane jest kompleksowe i interdyscyplinarne podejście do jego oceny [3].

Biomarker

Odpowiedni wybór, a także prawidłowe zastosowanie biomarkerów jest podstawą do oceny poziomu ryzyka uszkodzenia komórek przez substancje neurotoksyczne. Marker biologiczny jest definiowany jako wskaźnik sygnalizujący powstałe zmiany w układzie biologicznym [6].

Ten biologiczny indykator jest klasyfikowany do trzech kategorii, w zależności od jego relacji do procesu toksycznego wpływu na organizm. Do pierwszej grupy zaliczamy biomarkery ekspozycji. Ich analizę można nazwać również monitoringiem biologicznym, który polega m.in. na określeniu stężenia substancji toksycznej lub jej metabolitów po działaniu na komórki organizmu. Do drugiej grupy

zaliczamy biomarkery efektu, które są mierzalnymi zmianami biochemicznymi, fizjologicznymi lub strukturalnymi zachodzącymi w organizmie pod wpływem działania ksenobiotyku. Wskaźniki te mogą być wykorzystane do rozpoznania czynnika powodującego zatrucie, zaplanowania leczenia oraz określenia perspektyw na powrót do zdrowia. Do ostatniej kategorii klasyfikujemy biomarkery wrażliwości, wskazujące, czy dany organizm jest wrażliwy na działanie toksycznej substancji egzogennej [6, 7].

W medycynie biomarkery są stosowane jako substancje oceniające funkcję czy też budowę danego narządu lub tkanki. Na przykład chlorek rubidu jest wykorzystywany jako radioaktywny izotop do oceny perfuzji mięśnia sercowego. Biomarkerem może być także substancja, której detekcja wskazuje na określony stan chorobowy. Przykładem może być wykrycie przeciwciał charakterystycznych dla danej infekcji. Dokładniej, biomarker wskazuje zmiany w ekspresji lub stanie białka, która jest skorelowana z ryzykiem, progresją oraz podatnością na leczenie danej choroby. Właściwości biomarkerów są często wykorzystywane w badaniach klinicznych. Pochodzą one wtedy z płynów ustrojowych, które są łatwo dostępne dla lekarzy [8].

Idealny biomarker chorób centralnego systemu nerwowego powinien charakteryzować się:

- nieinwazyjnym lub minimalnie inwazyjnym sposobem jego detekcji w organizmie,
- wyniki uzyskane z jego wykorzystaniem powinny być powtarzalne,
- wyniki powinny być pozytywnie skorelowane z przyczyną lub progresją choroby.

Ponadto pożądane cechy biomarkerów neurotoksyczności to:

- odpowiedź na różne szkodliwe efekty wpływające na różne rejony mózgu,
- czułość,
- specyficzność na wpływy neurotoksyczne,
- łatwość w oznaczeniu,
- mierzalność.

Jako przykład biomarkera neurotoksyczności możemy podać kwaśne włóknkowe białko glaju (GFAP). Białko to jest składnikiem cytoszkieletu astrocytów. Do szybkiego wzrostu stężenia tego białka we krwi dochodzi w udarze krwotocznym, udarze niedokrwiennym i wodogłowiu. Kolejnym przykładem jest ssDNA (*single stranded DNA*), jako biomarker programowanej śmierci komórki, który pojawia się przed fragmentacją DNA podczas opóźnionej śmierci neuronów. Wyższy poziom ssDNA można zaobserwować w galce bladej w przypadku zatrucia tlenkiem węgla oraz w istocie czarnej w zatruciu narkotykami. Niższe wartości występują podczas śmierci w wyniku utonięcia czy choroby niedokrwiennej serca [1].

Apolipoproteina E jako białko wielofunkcyjne

Apolipoproteiny stanowią białkowy składnik strukturalny lipoprotein, których funkcją jest wiązanie lipidów. Regulują one aktywność enzymatyczną oraz potrafią wiązać się z receptorami komórkowymi, regulując tym samym metabolizm lipoprotein [9]. Klasy apolipoprotein mogą różnić się między sobą budową, właściwościami fizycznymi, przeciwmiażdżycowymi oraz immunologicznymi. Synteza apolipoprotein zachodzi w wątrobie i jelitach, a ich wytwarzanie jest uzależnione od różnych czynników, jak na przykład: stosowane leki, używki, hormony czy dieta. Apolipoproteina E (ApoE) stanowi jeden z głównych białkowych składników chylomikronów, lipoprotein VLDL, IDL, HDL oraz obecna jest w płynie mózgowo-rdzeniowym [10]. ApoE pozwala na wypływ nadmiernej ilości cholesterolu z wnętrza komórek. Do jej funkcji fizjologicznej należy także umożliwienie wprowadzenia niektórych lipoprotein do wnętrza komórek. Zaskakujący jest jednak fakt, że oprócz sporej roli w regulowaniu metabolizmu tłuszczów, może być również zaangażowana w modulację reakcji zapalnej, reguluje procesy, takie jak stres oksydacyjny czy programowana śmierć komórki oraz modyfikuje funkcje trombocytów [11].

ApoE jest podstawową apolipoproteiną występującą w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN). W mózgu syntetyzowana jest przez astrocyty i mikroglej, jak również przez komórki nerwowe w odpowiedzi na uszkodzenie [12]. Pełni w nim funkcję nośnika cholesterolu, bierze udział w obrocie lipidów i rozpuszczalnych związków lipidowych, a oprócz tego w regeneracji mózgu po jego urazach oraz w procesach rozwoju układu nerwowego. Uczestniczy również w transporcie lipidów z ośrodkowego układu nerwowego poprzez płyn mózgowo-rdzeniowy. Może także brać udział w mobilizacji i redystrybucji tłuszczów pomiędzy różnymi komórkami w OUN [11].

ApoE różni się składem reszt aminokwasowych w pozycjach 112 i 158 łańcucha polipeptydowego, co warunkuje przynależność do trzech typów, czyli izoform: E2, E3, E4. ApoE3 zawiera cysteinę w pozycji 112 oraz argininę w pozycji 158, ApoE2 zawiera w obu pozycjach cysteinę, a ApoE4 argininę. Izoformy ApoE charakteryzują się różnym powinowactwem do receptorów rodziny LDL. Izoforma E3 wykazuje zdecydowanie większe powinowactwo do tego receptora, niż izoforma E2. Tak samo wygląda kwestia powinowactwa do lipidów, co warunkowane jest przez obecność lub brak argininy w pozycji 112. Niestety dane dotyczące apoE4 nie są jednoznaczne [13].

Genotyp ApoE a ryzyko wystąpienia różnych stanów chorobowych

Warianty genotypu apolipoproteiny E są przedmiotem badań wielu naukowców ze względu na ich powiązanie z różnymi stanami chorobowymi organizmu.

Genotyp apolipoproteiny E (APOE) jest najbardziej uznanym czynnikiem ryzyka rozwoju choroby Alzheimera (AD) u osób w starszym wieku [14, 18]. Uważa się, że odziedziczenie choć jednego allelu $\epsilon 4$ zwiększa możliwość rozwoju AD, przy czym APOE4 obniża, a APOE2 podwyższa statystyczny wiek zapadalności na tę chorobę. Szacunkowo objawy choroby pojawiają się średnio o 16 lat wcześniej u osób homozygotycznych pod względem allelu $\epsilon 4$ niż u osób niebędących jego nosicielami [14, 15]. Jak wskazano w literaturze, allel $\epsilon 4$ związany jest z odkładaniem się blaszek toksycznego β -amyloidu w mózgu, z obniżeniem klirensu β -amyloidu oraz wzmożoną jego syntezą, co w konsekwencji prowadzi do procesów neurodegeneracyjnych, chociaż mechanizmy decydujące o tych zależnościach nie zostały jeszcze dokładnie poznane [15, 16]. Badania przeprowadzone w 2009 r. przez Bu wykazały, iż nadekspresja APOE może ułatwiać hiperfosforylację białka tau u chorych na AD, która prowadzi do powstania wewnątrzneuronalnych splątków neurofibrilarnych [17].

Biorąc pod uwagę inne schorzenia, nosiciele przynajmniej jednej kopii APOE $\epsilon 4$ obarczeni są zwiększonym prawdopodobieństwem pogorszenia funkcji poznawczych oraz rozwoju miażdżycy tętnic szyjnych, co zwiększa ryzyko ataku serca czy udaru mózgu u tych osób, natomiast jeśli chodzi o allel $\epsilon 2$ genu APOE, zwiększa on ryzyko wystąpienia hiperlipoproteinemii typu III [18]. Badania dowodzą, że gen APOE wpływa również na ryzyko wystąpienia choroby niedokrwiennej serca i jest potencjalnym czynnikiem ryzyka dla związanego z wiekiem zwyrodnienia plamki żółtej [15].

Zważywszy na fakt, iż jedną z funkcji ApoE jest stymulacja wyrastania neurytów, naukowcy postanowili określić, czy fenotyp ApoE w jakiś sposób odnosi się do obwodowej neuropatii cukrzycowej. W publikacji na ten temat określono genotyp APOE 3/4 lub 4/4 jako biomarker zwiększonego ryzyka wystąpienia cukrzycowej neuropatii obwodowej, którego obecność można określić już w czasie diagnozy cukrzycy. Jak twierdzi Bedlack, wykrycie danego genotypu może być użytecznym narzędziem, które pomoże zintensyfikować działania zapobiegające powstawaniu zmian neuropatycznych u narażonych na nie cukrzyków [19].

Genotyp ApoE a toksyczne zmiany, zachodzące podczas starzenia się mózgu

Duża liczba publikacji naukowych obiera za przedmiot swoich badań wpływ wariantów genotypu apolipoproteiny E na ryzyko wystąpienia różnych chorób. Mniej doniesień pojawia się na temat wpływu APOE na procesy związane z fizjologicznym starzeniem się organizmu. Tymczasem genotyp APOE $\epsilon 4$ może uwrażliwiać mózg na patologiczne mechanizmy związane z tym procesem [20].

Zważywszy na rolę ApoE jako najważniejszego transportera cholesterolu w OUN, przedmiotem badań stało się ustalenie – czy genotyp APOE wpływa na proces mielinizacji. Przeprowadzone badania wykazały znaczące obniżenie wskaźnika integralności mielinu u posiadaczy allelu APOE $\epsilon 4$, co wiązało się z redukcją szybkości procesów poznawczych. Uzyskane wyniki wskazały na związek genotypu APOE osób starszych z tempem rozpadu mielinu [21].

Kilka przeglądowych publikacji opisuje efekty genotypu APOE na normalnie starzejący się mózg, niezwiązane z obecnością określonej jednostki chorobowej, a wynikające z procesu proteolizy ApoE [16, 22]. Jak wspomniano wcześniej, indukcja syntezy ApoE przez neurony sugeruje neuroprotektoryjne właściwości tego białka, jednakże wytworzona ApoE może zostać pocięta przez proteazy na fragmenty szkodliwe dla procesów naprawy czy też utrzymania integralności tkanki nerwowej [23]. Z powodu swoich właściwości strukturalnych ApoE4 jest dużo bardziej wrażliwa na proteolizę niż ApoE3. Zdolność fragmentów ApoE4 do przechodzenia do cytozolu i interakcji z elementami cytoszkieletu oraz mitochondriami neuronów warunkuje ich neurotoksyczność [16]. Badania przeprowadzone przez Mahley i wsp. pozwoliły zidentyfikować domeny i cechy struktury ApoE odpowiedzialne za tę właściwość. Wykazali oni, iż 29 kDa N-końcowy fragment ApoE4, powstały w wyniku proteolizy, powoduje niekorzystne zmiany cytoszkieletu oraz zakłóca równowagę energetyczną w mitochondriach. Zakłócenia przewodnictwa mitochondrialnego potencjału elektrycznego mogą skutkować zaburzeniami funkcjonowania neuronów, np.: powodując znaczący spadek liczby połączeń synapto-dendrytycznych w mózgu [24].

Ponadto istnieją dowody uzyskane na podstawie badań na zwierzętach, iż apolipoproteina E może specyficznie uszkadzać funkcje cholinergiczne [16]. W innych badaniach na transgenicznym myszom posiadającym ludzki gen APOE4 zamiast genu endogennego, uzyskano wyniki świadczące o stymulacji przez białko ApoE4 mechanizmów zapalnych w pericytach, otaczających naczynia mózgowe. Prowadziło to do zaburzeń integralności bariery

krew-mózg i zmniejszonego przepływu mózgowego z następującą dysfunkcją synaps i całych neuronów oraz neurodegeneracją [25].

Związek APOE z działaniem endo- i egzogennych czynników neurotoksycznych

Wpływ czynników toksycznych na mózg jest jednym z głównych kierunków zainteresowań toksykologii. Jednakże wśród publikacji zanotowano niewiele dowodów na istnienie związku pomiędzy oddziaływaniem czynników toksycznych a nosicielstwem określonej izoformy apolipoproteiny E.

Na przykład niewiele wiadomo o zróżnicowanych efektach izoform ApoE na wewnątrzkomórkową sygnalizację wapniową, która to ma kluczowe znaczenie dla funkcjonowania neuronów, bowiem wapń jest ważnym drugorzędowym przekaźnikiem w komórkach nerwowych. Niemniej jednak nadmierny jego napływ do wnętrza komórki związany jest ze zjawiskiem neurotoksyczności [26]. Qiu i in. przeprowadzili badania na hodowlach komórek nerwowych hipokampa, wykazujących ekspresję genów dla różnych podtypów receptorów glutaminianowych. Pobudzenie tych receptorów (głównie podtypu NMDA) skutkuje wzmożonym napływem wapnia do komórki, mogącym prowadzić do jej toksycznego przeładowania wapniem. Okazało się, że w obecności ApoE4 (ale nie ApoE3) wzrasta neurotoksyczność, jako konsekwencja zmian w wewnątrzkomórkowej homeostazie wapniowej. Apolipoproteiny E wpływają na zmiany owej sygnalizacji i związaną z nimi neurotoksyczność poprzez swoje receptory dla ApoE [27]. Jak wiadomo, aminokwasy pobudzające, takie jak na przykład glutaminian czy kwas kainowy, w dużych stężeniach mogą oddziaływać niekorzystnie na komórki nerwowe, promując napływ wapnia do neuronów i w konsekwencji ich uszkodzenie i zaburzenie przewodnictwa synaptycznego – zmiany neurotoksyczne. Posiadacze genotypu APOE4 mogą być nadwrażliwi na toksyczne stężenia substancji aktywujących receptory NMDA, w tym glutaminian.

Biorąc pod uwagę związek genotypu ApoE z działaniem neurotoksycznym czynników egzogennych, na przykład metali ciężkich, dostępne publikacje naukowe ubogie są w informacje na ten temat. Niedawne doniesienia opisują badanie nad wykorzystaniem genotypowania apolipoproteiny E jako wskaźnika wrażliwości na neurotoksyczne działanie metali ciężkich [28]. Autorzy wsparli się danymi pochodzącymi od 400 pacjentów z objawami neuropsychiatrycznymi, przypuszczalnie związanymi z działaniem rtęci, którym wykonano oznaczenie genotypu ApoE. Wykryto statystycznie istotne zmiany wśród pacjentów z grupy ryzyka

posiadających genotyp APOE4. Wspomniani pacjenci posiadali dentystyczne wypełnienia amalgamem, jak również amalgamatowe powierzchnie zębów, których objętość wysoce przewyższała ilość umożliwiającą wytworzenie maksymalnego, tolerowanego dziennego spożycia (TDI) dla rtęci pochodzącej z amalgamatu. Amalgamat dentystyczny jest uważany za największe źródło rtęci w populacji ludzkiej, a jej poziomy we krwi, moczu i mózgu wzrastają, korelując ze wzrostem ilości amalgamatu w jamie ustnej. Genotypowanie ApoE, jako użyteczny biomarker dla osób z podwyższonym ryzykiem wystąpienia neuropatologii podczas długoterminowego narażenia na rtęć, ugruntowuje badanie obciążenia tym neurotoksykaniem.

Rtęć jest uznaną neurotoksyną, mogącą wpływać niekorzystnie również na rozwój mózgu. Metylortęć jest najpowszechniej spotykaną formą narażenia ludzi na rtęć [29]. Biorąc pod uwagę, iż rozwijający się układ nerwowy jest bardziej wrażliwy na jej toksyczne działanie, prenatalna ekspozycja na rtęć powinna być kluczową kwestią zdrowia publicznego. Jednakże analizy interakcji między genami a środowiskiem, dotyczące związku prenatalnej ekspozycji na metylortęć z rozwojem układu nerwowego, są ograniczone. Ponadto do niedawna nie zostały przeprowadzone żadne badania nad rolą ApoE w rozwoju układu nerwowego u dzieci ekspozowanych na rtęć. Dlatego koncepcja wrażliwości genetycznej została zawarta w pracy Ng i wsp., której celem było zbadanie efektów polimorfizmu genetycznego ApoE na poziomy rtęci we krwi pępowinowej i na rozwój układu nerwowego u dwuletnich dzieci [30]. Badania wykazały, że poziomy rtęci były odwrotnie skorelowane z rozwojem układu nerwowego jedynie u nosicieli izoformy E4 apolipoproteiny E. Po drugie wśród podanych nosicieli niekorzystne efekty na rozwój układu nerwowego były konsekwentnie związane z prenatalną ekspozycją tych dzieci na rtęć. Jednym z biologicznych wyjaśnień zaobserwowania szkodliwych efektów jedynie u nosicieli izoformy E4 są aminokwasy zawierające grupy tiolowe (-SH). Są one zaangażowane w jedną z głównych ścieżek eliminacji metylortęci z organizmu. Region wiążący receptor w apolipoproteinach E2 i E3 zbudowany jest m.in. z cysteiny, zawierającej grupy tiolowe, natomiast ApoE4 nie posiada w swojej cząsteczce tego aminokwasu. Dlatego nosicielstwo allelu $\epsilon 4$ może wiązać się ze zwiększonym ryzykiem rozwoju chorób neurologicznych indukowanych rtęcią z powodu jej akumulacji w mózgu [28]. Wywnioskowano, iż prenatalna ekspozycja na rtęć niesie ze sobą znaczące, niekorzystne efekty na funkcje poznawcze, socjalne, jak i na całościowy rozwój układu nerwowego w wieku dwóch lat u dzieci posiadających przynajmniej jeden allel $\epsilon 4$ apolipoproteiny E.

Badania kohortowe przeprowadzone w 2002 r. wykazały natomiast, że ośrodkowy układ nerwowy nosicieli allelu $\epsilon 4$ jest bardziej wrażliwy na długoterminową ekspozycję na ołów [31]. Z kolei inne źródła donoszą o toksycznych właściwościach miedzi, które zdają się być związane z chorobami neurodegeneracyjnymi, szczególnie z chorobą Alzheimera i Parkinsona [32]. Nadmiar niezwiązanej miedzi w organizmie człowieka może być spowodowany przede wszystkim wysokim spożyciem miedzi nieorganicznej w postaci różnorodnych suplementów diety oraz pochodzącej z instalacji wodno-kanalizacyjnych [33]. Pal w swoim artykule przeglądowym podsumowuje inne przeglądowe doniesienia, które odkrywają potencjalne nowe źródła poszukiwań biomarkera/ów neurotoksyczności powodowanej przez ten pierwiastek [34]. Pal podkreśla potrzebę zdefiniowania wysoce wrażliwego biomarkera/ów indukowanej przeładowaniem organizmu miedzią neurodegeneracji, umożliwiającego wczesną detekcję neurotoksyczności, oszacowanie prognozy oraz działań zapobiegawczych/ terapeutycznych. Autor przytacza też badania Squitti i wsp. z 2007 r., które wykazały, iż stężenie wolnej miedzi w surowicy było wyższe u nosicieli genu APOE4, co korelowało z utratą funkcji poznawczych u chorych na AD [35]. Przypuszcza się, że określenie genotypu apolipoproteiny E może posłużyć do oszacowania ryzyka wystąpienia neurotoksyczności indukowanej miedzią, a co za tym idzie – procesów neurodegeneracyjnych.

Genotypowanie apolipoproteiny E

Pewne formy naturalnie występujących genetycznych wariacji, powszechnie określane jako polimorfizm pojedynczych nukleotydów (SNP), posiadają właściwości modulujące ryzyko wystąpienia różnych chorób u ludzi. Jednymi z najbardziej znanych polimorficznych genów w populacji są geny dla apolipoproteiny E, które, jak wykazano, potrafią modyfikować to ryzyko [36]. APOE posiada trzy allele ($\epsilon 2$, $\epsilon 3$, i $\epsilon 4$), różniące się obecnością cytozyny lub tyminy w kodonach 112 i 158 w egzonie czwartym genu APOE [13].

Kilka różnych technik genotypowania APOE zostało wprowadzone na rynek. Ingelsson i wsp. w przeglądzie z 2003 r. przedstawili cztery z nich, aby pomóc naukowcom w wyborze techniki najlepiej odpowiadającej specyfice doświadczenia. Dwie tradycyjne i dwie nowoczesne metody genotypowania zostały przetestowane na serii genotypowanych już próbek DNA pacjentów z AD pod względem rzetelności, kosztów i korzyści, które niesie ze sobą ich zastosowanie. Podkreślono, że każda metoda ma swoje słabe i mocne strony. Wszystkie cztery

z powodzeniem pozwoliły ustalić genotyp około 90% próbek [36].

Analiza oparta na polimorfizmie długości fragmentów restrykcyjnych posłużyła jako podstawowa metoda porównawcza, w której genotypy APOE są rozpoznawane poprzez analizę długości fragmentów DNA na żelu agarozowym. Jest to metoda szeroko rozpowszechniona i niedroga, stosowana rutynowo w laboratoriach. Niekiedy jednak wyniki są trudne do zinterpretowania. Odczyt zależy od elektroforezy żelowej, która czasem zawodzi.

Inne metody oparte są na działaniach prowadzących do inkorporacji znakowanych nukleotydów w immobilizowane, jednoniciowe DNA, jak na przykład technika odwrotnej hybrydyzacji. W tej metodzie paski nitrocelulozowe przedstawiają różne wzory analogicznych prążków, według których odczytuje się genotyp. Procedura jest bardzo wrażliwa na temperaturę, szczególnie etap hybrydyzacji, w którym wymagana jest odpowiednio dobrana i stała temperatura. Technika ta jest odpowiednia do badań prowadzonych na małą skalę.

Kolejne metody, również bazujące na inkorporacji znakowanych nukleotydów, jednak nowocześniejsze, to: metoda fluorescencyjnej polaryzacji (FP) oraz tzw. analiza SNaPshot. W FP po analizie próbek w specjalnym czytniku różne allele APOE mogą być zdefiniowane przez odczyt z określonych pól wykresu, który bazuje na polaryzacyjnych właściwościach pomiędzy związanymi i niezwiązanymi fluorochromami. Z kolei SNaPshot opiera się na minisekwencjonowaniu. W tej metodzie poszczególne allele są punktowane w oparciu o wbudowane fluorochromy i odległość przebytą przez fluoryzujące fragmenty podczas elektroforezy kapilarnej. Obie metody są szybkie i wygodne do genotypowania dużej liczby próbek, jednakże wymagają zainwestowania w kosztowny sprzęt [36].

Istnieje wiele różnych metod genotypowania. Powyżej opisano te najbardziej rozpowszechnione, stosowane do genotypowania APOE. Jednak wybór metody ściśle wiąże się ze specyfikacją i przedmiotem badania, jego skalą oraz dostępnymi finansami.

Podsumowanie

Apolipoproteina E wywiera różne efekty na ośrodkowy układ nerwowy, a wiele z tych efektów jest rozgraniczone pomiędzy jej izoformy. ApoE4 związana jest z szeroką gamą procesów neuropatologicznych. U osób dorosłych nosicielstwo genotypu APOE4 wiąże się ze zmianami w integralności strukturalnej, jak i funkcjonalnej mózgu, często prowadzącymi do neurodegeneracji, natomiast u dzieci może wpływać niekorzystnie na rozwój układu nerwowego. Ponadto nosicielstwo allelu ε4 może być bezpośrednią przyczyną zmian

neurotoksycznych, jak i uwrażliwiać komórki nerwowe na neurotoksyczne działanie różnych endo- i egzogennych czynników, na przykład aminokwasów pobudzających czy metali ciężkich. Dlatego genotypowanie APOE mogłoby posłużyć jako dodatkowy test w diagnozowaniu niektórych chorób, w tym AD, jak i stanów podwyższonego ryzyka wystąpienia niekorzystnych zmian w układzie nerwowym. Wiele różnych metod określania genotypu ApoE jest dostępnych na rynku. Niestety w niektórych przypadkach przeprowadzono jeszcze zbyt mało badań, aby powszechnie stosować genotypowanie APOE jako biomarkera zmian neurotoksycznych. Niemniej jednak odpowiednio wczesna identyfikacja genotypu ApoE pacjenta może zaowocować skutecznym zapobieganiem późniejszym, patologicznym zmianom związanym z fizjologicznym starzeniem się czy też z występowaniem określonej choroby oraz nowymi strategiami leczenia różnych neuropatologii.

Otrzymano: 2014.07.23 · Zaakceptowano: 2014.09.27

Piśmiennictwo

1. Jain K.K.: Biomarkers of Disorders of the Nervous System. The Handbook of Biomarkers. Springer Science and Business Media, LLC 2010: 327-396.
2. Slikker W. Jr., Bowyer J.F.: Biomarkers of adult and developmental neurotoxicity. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 2005, 206: 255-260.
3. Scallet A.C., Slikker W. Jr.: Biomarkers of Developmental Neurotoxicity. Risk Assessment of Prenatally-Induced Adverse Health Effects. Wyd. Springer-Verlag, Berlin 1992: 63-77.
4. OTA (Office of Technology Assessment). Impact of neuroscience: A background paper. Government Printing Office, Washington 1984.
5. National Research Council. Risk assessment in the Federal Government: managing the process. National Academy Press, Washington 1983.
6. Committee on Biological Markers of the National Research Council. Biological markers in environmental health research. *Environ. Health Perspect.* 1987, 74: 3-9.
7. Seńczuk W.: Toksykologia. Podręcznik dla studentów, lekarzy i farmaceutów. Wydanie IV, Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2002.
8. Strimbu K., Tavel J.: What are Biomarkers? *Curr. Opin. HIV AIDS*, 2010, 5(6): 463-466.
9. Dębińska A., Naskalski J.: Diagnostyka Laboratoryjna z elementami biochemii klinicznej. Wyd. Urban & Partner, Wrocław 2002: 344-351.
10. Tomaszewski J. Diagnostyka laboratoryjna. Warszawa: Wydawnictwo Lekarskie PZWL, 2001.
11. Balcerzak A., Żak I.: Apolipoproteina E – rola polimorfizmu w patogenezie licznych chorób. *Postępy Biochem.* 2004, 50(4), 344-352.
12. Pfrieger F.W.: Cholesterol homeostasis and function in neurons of the central nervous system. *Cell Mol. Life Sci.*, 2003, 60: 1158-1171.
13. Huang Y., Weisgraber K.H.: Apolipoprotein E Diversity of Cellular Origins, Structural and Biophysical Properties, and Effects in Alzheimer's Disease. *J Mol Neurosci*, 2004, 23(3): 189-204.
14. <http://bioinfo.mol.uj.edu.pl/articles/Niedzielska05> (stan na dzień 17.06.2014).
15. <http://ghr.nlm.nih.gov/gene/APOE> (stan na dzień 17.06.2014).
16. Mahley R.W., Weisgraber K.H., Huang Y.: Apolipoprotein E4: A causative factor and therapeutic target in neuropathology, including Alzheimer's disease. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2006, 103: 5644-5651.
17. Bu G.: Apolipoprotein E and its receptors in Alzheimer's disease: pathways, pathogenesis and therapy. *Nat. Rev. Neurosci.* 2009, 10(5): 333-44.
18. Mahley R.W., Rall S.C. Jr.: APOLIPOPROTEIN E: Far More Than a Lipid Transport Protein. *Annu Rev Genomics Hum Genet*, 2000, 1: 507-537.
19. <https://www.aan.com/PressRoom/Home/PressRelease/41>.

20. Holtzman D.M., Herz J., Bu G.: Apolipoprotein e and apolipoprotein e receptors: normal biology and roles in Alzheimer disease. *Cold Spring Harb. Perspect. Med.*, 2012, 2, a006312.
21. Bartzokis G., Lu P.H., Geschwind D.H., Edwards N., Mintz J., Cummings J.L.: Apolipoprotein E genotype and age-related myelin breakdown in healthy individuals implications for cognitive decline and dementia. *Arch. Gen. Psychiatry*, 2006, 63: 63-72.
22. Reinvaang I., Espeseth T., Tjelta Westlye L.: APOE-related biomarker profiles in non-pathological aging and early phases of Alzheimer's disease. *Neurosci. Biobehav. Rev.*, 2013, 37: 1322-1335.
23. Rohn T.T.: Proteolytic Cleavage of Apolipoprotein E4 as the Keystone for the Heightened Risk Associated with Alzheimer's Disease. *Mol Sci.* 2013, 4(7): 14908-14922.
24. Buttini M., Orth M., Bellosa S., Akeefe H., Pitas R.E., Wyss-Coray T., Mucke L., Mahley R.W.: Expression of human apolipoprotein E3 or E4 in the brains of ApoE -/- mice: Isoform-specific effects on neurodegeneration. *J. Neurosci.*, 1999, 19: 4867-4880.
25. Bell R.D., Winkler E.A., Singh I., Sagare A.P., Deane R., Wu Z., Holtzman D.M., Betsholtz C., Armulik A., Sallstrom J., Berk B.C., Zlokovic B.V.: Apolipoprotein E controls cerebrovascular integrity via cyclophilin A. *Nature* 2012, 485: 512-516.
26. Lipton S.A., Rosenberg P.A.: Excitatory amino acids as a final common pathway for neurologic disorders. *New Engl. J Med.*, 1994, 330: 613-622.
27. Qiu Z., Crutcher K.A., Hyman B.T., Rebeck G.W.: ApoE isoforms affect neuronal N-methyl-d-aspartate calcium responses and toxicity via receptor-mediated processes. *Neuroscience*, 2003, 122: 291-303.
28. Godfrey M.E., Wojcik D.P., Krone C.A.: Apolipoprotein E genotyping as a potential biomarker for mercury neurotoxicity. *J Alzheimers Dis.* 2003, 5: 189-95.
29. Farina M., Rocha J.B., Aschner M.: Mechanisms of methylmercury-induced neurotoxicity: evidence from experimental studies. *Life Sci.* 2011, 89: 555-63.
30. Ng S., Lin C.C., Hwang Y.H., Hsieh W.S., Liao H.F., Chen P.C.: Mercury, APOE, and children's neurodevelopment. *Neurotoxicology*, 2013, 37: 85-92.
31. Stewart W.F., Schwartz B.S., Simon D., Kelsey K., Todd A.C.: ApoE genotype, past adult leadexposure, and neurobehavioral function. *Environ Health Perspect*, 2002, 110: 501-5.
32. Desai V., Kaler S.G.: Role of copper in human neurological disorders. *Am J Clin Nutr.* 2008, 88: 855S-8S.
33. Brewer G.J., Althaus J.: How reliable and robust are current biomarkers for copper status?, *Br J Nutr* 2008, 100(6): 1341-2.
34. Pal A.: Copper toxicity induced hepatocerebral and neurodegenerative diseases: An urgent need for prognostic biomarkers. *Neurotoxicology* 2014, 40: 97-101.
35. Squitti R., Ventriglia M., Barbati G., Cassetta E., Ferreri F., Dal Forno G., Ramires S., Zappasodi F., Rossini P.M.: 'Free' copper in serum of Alzheimer's disease patients correlates with markers of liver function. *J Neural Transm.* 2007, 114(12): 1589-94.
36. Ingelsson M., Shin Y., Irizarry M.C., Hyman B.T., Lilius L., Forsell C., Graff C.: Genotyping of Apolipoprotein E: Comparative evaluation of different protocols. *Curr Protoc Hum Genet*, 2003, 9.14.1-9.14.13.



UNIwersytet Medyczny
IM. PIASTÓW ŚLĄSKICH WE WROCLAWIU

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
ZAPRASZA NA KONFERENCJĘ NAUKOWĄ
PT.

Czystość i brud. Higiena nowożytna (XV–XVIII w.)
Bydgoszcz, 17–18 września 2015 r.

Rozpowszechniony dziś termin „higiena” wszedł do użytku dopiero na początku XIX w., jednakże instynktowne pragnienie zachowania zdrowia żywione przez człowieka, a stanowiące istotę higieny, jest znacznie starsze. Dowodzą tego rozmaite zabytki kultury materialnej, źródła pisane oraz ikonografia. Znaczna, choć często odmienna od naszej, rola higieny w świecie średniowiecza powodowała, że: **ablucje, posty, wypoczynek, zabiegi przy zwłokach** przybierały często sakralny, zrytualizowany charakter. Pożądana czystość budziła jednocześnie obawy natury medycznej i moralnej. Kwestią higieny zajmowali się więc zarówno lekarze, teolodzy, jak i prawodawcy, albowiem szeroko rozumiana troska o zachowanie lub przywrócenie fizycznej i duchowej czystości, a zarazem lęk przed zagrożeniami, jakie niósł ze sobą rozmaicie pojmowany brud, cechowały życie jednostek i całych społeczności.

Każda epoka wypracowywała własny sposób pojmowania czystości i brudu, a w związku z tym także i oryginalną koncepcję higieny. Celem niniejszej konferencji jest próba udzielenia odpowiedzi na pytanie: **w jaki sposób do problemu higieny podchodzili ludzie w epoce nowożytnej? Do udziału w tym interdyscyplinarnym przedsięwzięciu zapraszamy: historyków różnych specjalności – medycyny, dziejów nowożytnych, kultury i sztuki oraz archeologów i filologów.** Zamiarem organizatorów jest kontynuowanie tym samym cyklu konferencji naukowych

dotyczących kwestii higieny na przestrzeni dziejów – od starożytności po XX w.

Koszt uczestnictwa na 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 **15 stycznia 2015 r.**, na adresy: wojciech.slusarczyk@cm.umk.pl lub zhistmedpiel@cm.umk.pl formularza zgłoszeniowego wraz ze streszczeniem (1500 znaków) proponowanego referatu. 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 „Czystość i brud”.

Termin nadesłania pełnych tekstów referatów – **15 maja 2015 r.**

Dalsze informacje zostaną przekazane w **Komunikacie nr 2.**

Organizator:

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

- Zakład Historii Medycyny i Pielęgniarstwa
- Katedra i Zakład Higieny i Epidemiologii

Współorganizatorzy:

- Zakład Historii Nowożytnej (Instytut Historii i Archiwistyki Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu)
- Zakład Historii Nowożytnej (Instytut Historii i Stosunków Międzynarodowych Uniwersytetu Kazimierza Wielkiego w Bydgoszczy)
- Katedra Historii Kultury (Instytut Historii i Stosunków Międzynarodowych Uniwersytetu Kazimierza Wielkiego w Bydgoszczy)

- Zakład Humanistycznych Nauk Wydziału Farmaceutycznego (Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu)

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

Partner:



KONFERENCJA NAUKOWA
pt.

Czystość i brud. Higiena nowożytna (XV-XVIII w.)
17-18 września 2015 r.

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

ZGŁOSZENIE UCZESTNICTWA W KONFERENCJI

Imię: _____

Nazwisko: _____ Stopień naukowy: _____

Instytucja (uczelnia, wydział, instytut, zakład): _____

Adres miejsca pracy: _____

Adres do korespondencji: _____

Telefon: _____ Faks: _____ E-mail: _____

Tytuł wystąpienia: _____

Abstrakt wystąpienia (do 1500 znaków): _____

ORGANIZATORZY



UNIWERSYTET MEDYCZNY
IM. PIASTÓW ŚLĄSKICH WE WROCŁAWIU

PARTNER





UNIA EUROPEJSKA
EUROPEJSKI FUNDUSZ
ROZWOJU REGIONALNEGO



Wystawa 8th International Warsaw Invention Show odbyła się w tym roku w dniach 14-16 października w budynku głównym Politechniki Warszawskiej. Wystawa została zorganizowana przez Stowarzyszenie Polskich Wynalzców i Racjonalizatorów, Urząd Patentowy Rzeczypospolitej Polskiej i Politechnikę Warszawską.



Na wystawie zaprezentowano wynalazki i innowacyjne rozwiązania techniczne w postaci plakatów, modeli i prototypów z wielu dziedzin nauki i techniki. Wystawa zgromadziła wynalzców z krajów europejskich i azjatyckich, zarówno z ośrodków akademickich, jak i instytutów badawczych oraz firm.

Wynalazki oraz nowości chemiczne i farmaceutyczne prezentowane były przez Politechniki w Częstochowie, Krakowie, Łodzi i Poznaniu, Wojskową Akademię Techniczną, instytuty

badawcze – Instytut Nafty i Gazu, Instytut Elektrotechniki, Instytut Chemii Przemysłowej, Instytut Chemii i Techniki Jądrowej, Instytut Mechaniki Precyzyjnej oraz instytuty PAN – Instytut Chemii Fizycznej oraz Instytut Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej, a także liczne ośrodki zagraniczne – Academy of Sciences of Moldova, Asia Invention Association of South Korea, Farasay International Inventors Group, University of Medicine and Pharmacy of the Republic of Moldova, National Yunlin University of Science & Technology of





Na zdjęciach: mgr Edyta Piórkowska z Zakładu Farmakologii odbiera nagrodę od prezidenta stowarzyszenia Korean Inventor's Association i mgr Michał Tynderenda, Kierownik Zakładu Farmacji Stosowanej odbiera nagrodę od wiceprezydenta stowarzyszenia Iranian Technical Association oraz nagrody



Taiwan, Rajamangala University of technology of Thailand, Tajen University of Taiwan and The First Institute of Inventors & Researchers of Iran. Tradycyjnie w wystawie brali udział pracownicy Instytutu Farmaceutycznego.

W tym roku prezentowane były nowe metody bioanalityczne z Zakładu Farmakologii i nowa technologia z Zakładu Farmacji Stosowanej.

Praca autorów M. Kaza, E. Piórkowska, M. Filist and P. Rudzki, „Environmental friendly, rapid method of imatinib determination in human plasma using high performance liquid chromatography” została nagrodzona Złotym medalem, praca autorów K. Buś-Kwaśnik, H. Ksycińska, K. Serafin-Byczak and P. Rudzki, „Rapid and robust method of risedronate determination in human plasma using liquid chromatography/tandem mass spectrometry technique” została nagrodzona medalem Special Award Medal of the Korea Invention News, a praca autorów M. Gluch, G. Huszcza, S. Wicherkiewicz and A. Zielinska, „Solid, easy for dosing, oral dosage form containing sunitinib malate as a hard gelatin capsule filled with minitables”, wykonana w ramach PO IG 1.3.1., została wyróżniona nagrodą „Special Prize of Iran awarded by Farasay International Inventors Group (FIIG) Warsaw, October 2014”.

Otrzymano: 2014.10.20 · Zaakceptowano: 2014.10.21

Rozwiązania technologiczne w terapii chorób przyzębia

Witold Jamróz, Renata Jachowicz, Anna Czech

Katedra Technologii Postaci Leku i Biofarmacji, Wydział Farmaceutyczny Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum

Adres do korespondencji: Witold Jamróz, Katedra Technologii Postaci Leku i Biofarmacji, ul. Medyczna 9, 30-688 Kraków, e-mail: mjamroz@cyf-kr.edu.pl

Periodontologia (łac. *peri*-wokół, *odontos*-zęb) jest nauką o przyzębiu, zespole tkanek, które współdziałają ze sobą w utrzymywaniu łączności między zębem a szczęką lub żuchwą.

Głównymi elementami składowymi zęba są: korona pokryta szkliwem, szyjka, do której ściśle przylega nabłonek dziąsła, oraz korzeń pokryty cementem (rycina 1). Wewnątrz zęba znajduje się komora wypełniona tkanką łączną z naczyniami i zakończeniami nerwowymi zwana miazgą. Zęby są wklinowane w zębodołach i utrzymywane w miejscu przez ozębną (*periodontium*) zbudowaną z tkanki łącznej właściwej włóknistej, łączącej korzeń zębodołu i tkanką łączną dziąsła. Włókna kolagenowe w obrębie tkanki łącznej mają przebieg falisty, różniący się w zależności od poziomu korzenia, co powoduje nieznaną ruchliwość zęba [1].

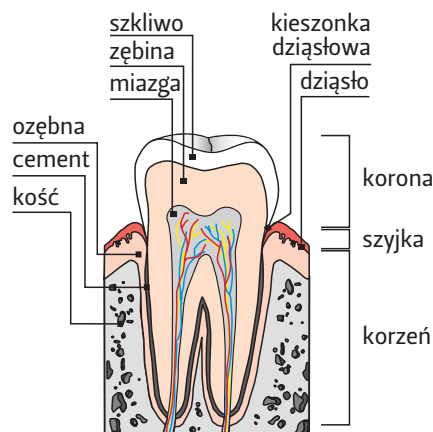
Występowanie chorób przyzębia w przeciwieństwie do próchnicy nie jest bezpośrednio powiązane ze współczesną cywilizacją. Pierwsze dane z zakresu patologii przyzębia, tj. resorpcji kości zębodołu, uzyskano na podstawie analizy, datowanych na ok. 600 tys. lat p.n.e., szczątków człowieka heidelberskiego. Pierwsze wzmianki o zapaleniu przyzębia, diagnostyce i leczeniu pojawiły się w najstarszej znanej chińskiej książce medycznej „*Nei Ching*” z okresu 2700–2600 p.n.e. W „*Papirusie Ebers*” z ok. 1500 r. p.n.e., najstarszym w pełni zachowanym dokumencie medycznym, opisywane są leki na ruszające się zęby i spuchnięte dziąsła. Prawdopodobnie pierwszą klasyfikację chorób przyzębia wprowadził ok. 6 w p.n.e. Sushruta w rozprawie naukowej „*Samhita*” [2].

Współczesna klasyfikacja chorób przyzębia powstała w oparciu o rekomendacje International Workshop for Peridontal Diseases and Conditions z 1999 r. i obejmuje szeroką gamę patologii

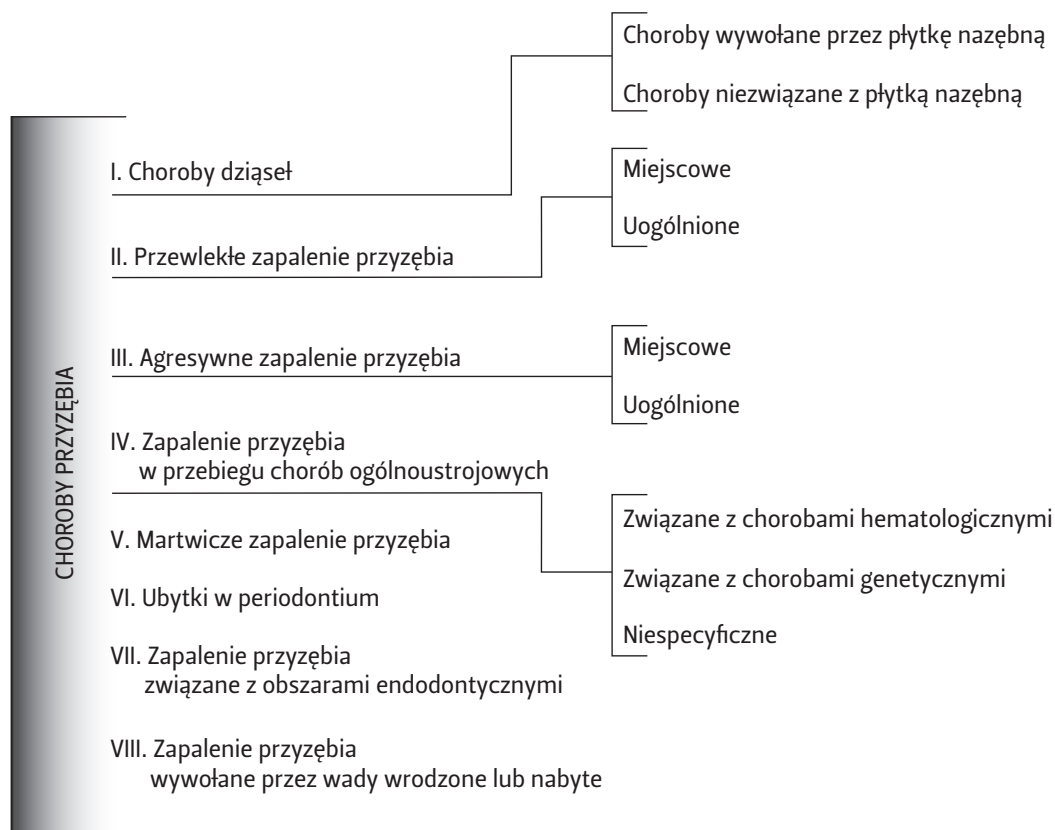
Development of delivery systems in periodontal therapy · The main objective of an effective pharmacotherapy is to achieve clinical effect by attaining the active ingredient concentration for a suitable time in a specific region. Periodontal disease specificity requires customized technological solutions. The appropriate concentration of active ingredients could be achieved by locally used sustained release formulation. Research on the formulation of drugs applied into periodontal pockets mainly concerns the influence of polymer carriers on the release rate of the drug substance and the evaluation of the comfort associated with the application of dosage forms into periodontal pockets. Development of delivery systems include reservoir and matrix solid dosage forms in the form of: fibers, stripes, films, and multicompartiment systems: micro- and nanoparticles. In situ gelling systems are used in the liquid form. Gelatin and its derivatives, chitosan, cellulose derivatives, acrylic acid derivatives and copolymers of lactic and glycolic acid are used as the carriers.

Keywords: Drug delivery system, films, microspheres, in situ gelling systems, periodontology.

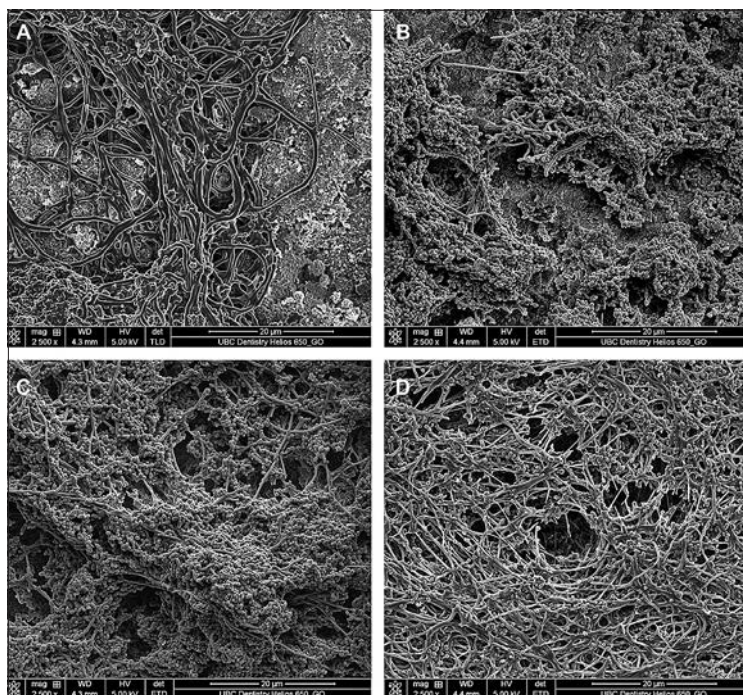
© Farm Pol, 2014, 70(12): 697–704



Rycina 1. Budowa zęba



Rycina 2. Klasyfikacja chorób przyzębia



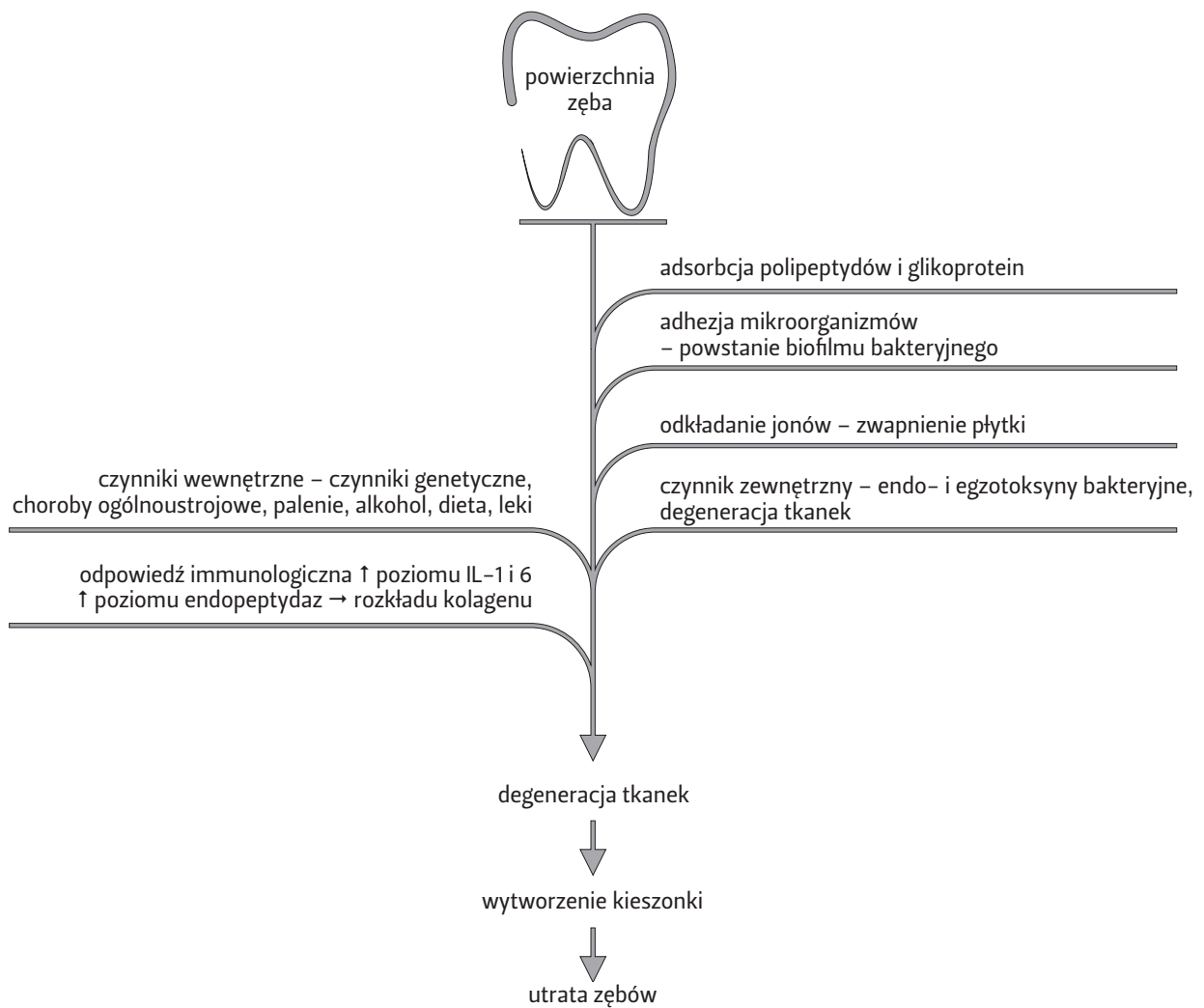
Rycina 3. Obrazy SEM biofilmu płytki nazębnej, uformowanego na hydroksyapatytowych dyskach w warunkach beztlenowych. (A) 4 godz., (B) 12 godz., (C) 24 godz. i (D) 7 dni po inkubacji [3]. Przedruk „Dental materials with antibiofilm properties” Wanga Z., Shena Y., Haapasalo M.: Dental Materials; Vol. 30, Issue: 2, pp. e1–e16, 2014, za zgodą Elsevier

związanych zarówno z przyzęciem, jak i dziąsłami [2, 4]. Klasyfikację tę przedstawiono na rycinie 2.

Choroby przyzębia można określić mianem choroby zapalnej, wywołanej przez biofilm bakteryjny jamy ustnej, który indukuje odpowiedź organizmu niszczącą tkanki przyzębia [2, 5, 6, 7].

Biofilm bakteryjny (rycina 3) jest pierwotnym czynnikiem etiologicznym indukującym stany zapalne przyzębia. Powstaje w wyniku kolonizacji tkanek przez różne gatunki drobnoustrojów np.: *Streptococcus*, *Veillonella*, *Prevotella*, *Neisseria*, *Gemella*, *Actinomyces*. Komórki bakterii są połączone macierzą zbudowaną z zewnątrzkomórkowych polisacharydów i białek. Biofilm jest wytwarzany przez bakterie w odpowiedzi na sygnały komórek bakteryjnych i pod wpływem czynników zewnętrznych. W obrębie biofilmu dochodzi do łączenia struktur zewnątrzkomórkowych pomiędzy różnymi gatunkami drobnoustrojów, w wyniku których tworzy się swoisty ekosystem bakteryjny. Następuje wymiana materiału genetycznego, co zwiększa odporność na czynniki zewnętrzne, np. antybiotyki. Ponadto bakterie współdziałają, wchłaniając składniki odżywcze i chroniąc się przed układem odpornościowym [2, 3].

W pierwszym etapie zapalenia przyzębia dochodzi do: adsorpcji czynników adhezyjnych na powierzchni zęba, co sprzyja przyleganiu

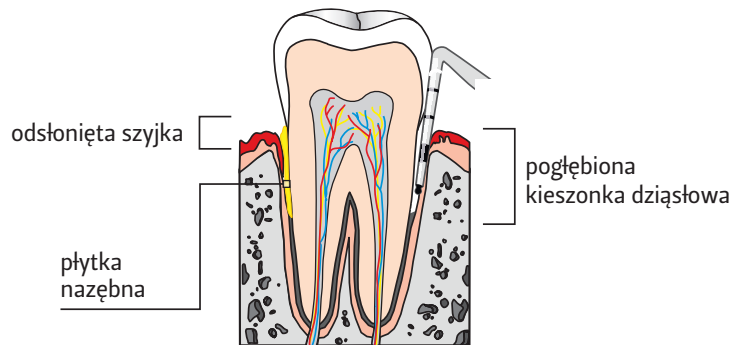


Rycina 4. Patomechanizm zapalenia przyzębia

mikroorganizmów i wytworzeniu biofilmu bakteryjnego, odkładania jonów i wytworzenia kamienia nazębnego. Następstwem oddziaływania egzotoksyn bakteryjnych oraz dodatkowych czynników zewnętrznych są reakcje immunologiczne i degeneracja tkanek przyzębia, znaczne pogłębienie kieszonek dziąsłowych, a nawet utrata zębów [2, 8]. Schemat patomechanizmu zapalenia przyzębia przedstawiono na rycinie 4.

W celu ustalenia stopnia zaawansowania choroby przyzębia przeprowadza się podstawowe badanie periodontologiczne, mające na celu ustalenie głębokości kieszonki oraz klasyfikację stanu przyzębia [6]. Fizjologicznie występująca kieszonka dziąsłowa u zdrowego człowieka jest niewielką przestrzenią, o głębokości ok. 3 mm, wypełnioną ok. 0,04 µL płynu, którego przepływ wynosi ok. 0,03 µL/min. Głębokość kieszonki ocenia się przy użyciu zagłębnika periodontologicznego (rycina 5), którego zagłębienie powyżej 4 mm może wskazywać na zapalenie przyzębia [5, 6].

W leczeniu chorób przyzębia stosuje się, w zależności od stopnia zaawansowania choroby, metody niechirurgiczne, chirurgiczne oraz farmakoterapię. Leczenie niechirurgiczne polega na mechanicznym oczyszczeniu powierzchni korzenia z kamienia nazębnego narzędziami ręcznymi



Rycina 5. Kieszonka dziąsłowa w przebiegu zapalenia przyzębia. Po prawej stronie zagłębnik periodontologiczny WHO

oraz przy użyciu skalerów dźwiękowych i ultradźwiękowych. W przypadku konieczności leczenia chirurgicznego przeprowadzany jest kiretaż, a w pewnych przypadkach chirurgiczna eliminacja kieszonek [4, 6]. Po mechanicznym oczyszczeniu korzenia może dojść do rekolonizacji patogenów. Podejmowane są próby opóźnienia tego procesu przez stosowanie odpowiednich szczepów bakterii probiotycznych [9].

Farmakoterapia chorób przyzębia

Farmakoterapia zapalenia przyzębia obejmuje doustną antybiotykoterapię oraz leczenie preparatami stosowanymi miejscowo. W przypadku terapii doustnej stosowane są antybiotyki, charakteryzujące się wysokim stężeniem w płynie kieszonki dziąsłowej po podaniu, np. tetracykliny. Ponadto antybiotyki z tej grupy wiążą się z powierzchnią korzenia oraz wiążąc jony Ca^{2+} i Zn^{2+} , zmniejszają aktywność kolagenaz, które rozkładają tkankę łączną, ponadto stymulują procesy anaboliczne. Również klindamycyna jest antybiotykiem o dużym powinowactwie do tkanki kostnej. Charakteryzuje się aktywnością wobec bakterii beztlenowych. W stanach zapalnych skuteczne są również: azitromycyna, ciprofloksacy-na i metronidazol.

Chlorheksydyna jest przykładem substancji o miejscowym działaniu przeciwbakteryjnym. Wiążąc się z grupami fosforanowymi i karboksylowymi na powierzchni płytki nazębnej, bakterii, szkliwa, błon śluzowych, utrzymuje się przez kilka godzin po podaniu. Dobre efekty odnotowano także po podaniu triklosanu, bifenolu o właściwościach przeciwbakteryjnych, przeciwzapalnych oraz hamujących rozwój płytki bakteryjnej [4, 6, 10, 11].

Ze względu na możliwą lekooporność szczepów bakteryjnych oraz ryzyko wystąpienia działań niepożądanych poszukuje się nowych rozwiązań zwiększających skuteczność terapii poprzez próby stosowania endogennych substancji o właściwościach przeciwbakteryjnych oraz optymalizację postaci leku, stosowanych miejscowo w celu uzyskania większej skuteczności terapeutycznej.

Rozwój proteomiki umożliwił poznanie struktury ponad 45 peptydów o działaniu przeciwbakteryjnym znajdujących się w ślinie. Syntetyczne analogi peptydów nie zawsze charakteryzują się podobną aktywnością w porównaniu do endogennych substancji [9]. Z tego względu interesująca wydaje się możliwość zastosowania pochodnych tauryny, których syntetyczne analogi zachowują aktywność przeciwbakteryjną. N-chlorotauryna i N-bromotauryna są endogennie występującymi substancjami o działaniu:

- bakteriobójczym, poprzez modyfikację komórek bakteryjnych na drodze peroksydacji

i tanshalogenacji zwiększającej immunogenność i podatność na endopeptydazy;

- przeciwzapalnym, poprzez hamowanie wytwarzania mediatorów zapalenia: NO, TNF, PGE2, IL-1 i 6 oraz macierzowej metaloproteiny, dzięki czemu dochodzi do zmniejszenia aktywności enzymów proteolitycznych;
- immunomodulującym, poprzez zwiększanie przylegania leukocytów, aktywację makrofagów oraz zmniejszenie proliferacji limfocytów [8, 12, 13].

Wyniki wstępnych badań wskazują na skuteczność działania pochodnych tauryny także w chorobach oczu oraz skóry [12, 13].

Postaci leku

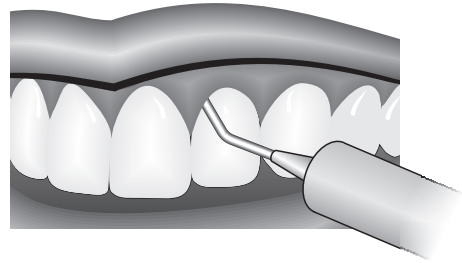
Postaci leku przeznaczone do stosowania w chorobach przyzębia powinny charakteryzować się stopniowym lub przedłużonym uwalnianiem substancji czynnych po umieszczeniu w kieszonce dziąsłowej. Przedmiotem badań są więc układy zbiornikowe i matrycowe (**rycina 6**).

Pierwsze rozwiązania technologiczne stanowiły rurki z octanu celulozy o średnicy ok. 250 μ m wypełnione chlorowodorkiem tetracykliny, które zabezpieczano w miejscu aplikacji klejem cyjanoakrylowym. Następowo z nich jednak szybkie uwalnianie substancji leczniczej, tj. ok. 95% po 2 godzinach. W przypadku stosowania analogicznych układów z glukonianem chlorheksydyny całkowite uwolnienie nastąpiło dopiero po 24 godz. Podjęto także próby wytwarzania włókien z tetracykliną o budowie matrycowej. Spośród różnych rodzajów polimerów, takich jak: polipropylen, poliuretan, poli(ϵ -kapronolakton) oraz kopolimer etylenu i octanu winylu zadowalające wyniki uzyskano tylko w przypadku kopolimeru etylenu i octanu winylu. W badaniach *in vitro* stwierdzono wydłużenie czasu uwalniania substancji czynnej do 10 dni. Polimer ten zastosowano do sporządzenia preparatu Actisite[®]. Włókna długości 23 cm, średnicy 0,5 mm zawierają 12,7 mg chlorowodoru tetracykliny zawieszony w matrycy polimerowej. Aplikacja Actisite[®] polega na wypełnieniu kieszonki dziąsłowej fragmentem włókna o odpowiedniej długości [5, 14]. Konieczne jest jednak ich usuwanie przed kolejnym wprowadzeniem leku.

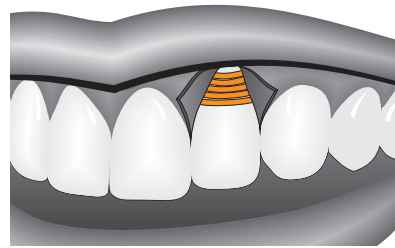
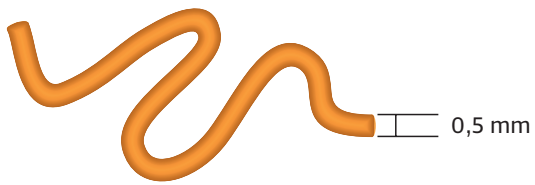
Elastyczne paski lub filmy o grubości nieprzekraczającej ok. 400 μ m uzyskuje się m.in. metodą wylewania i odparowania rozpuszczalnika. Opracowano wielowarstwowe filmy z dwuoctanem chlorheksydyny o stężeniu 20% o kontrolowanym uwalnianiu. Postać leku tworzą trzy poliuretanowe warstwy filmu. Środkowa jest zbiornikiem substancji czynnej rozproszonej w matrycy polimeru. Dzięki takiej strukturze profil uwalniania

POSTACI LEKU

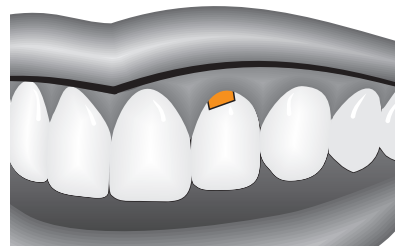
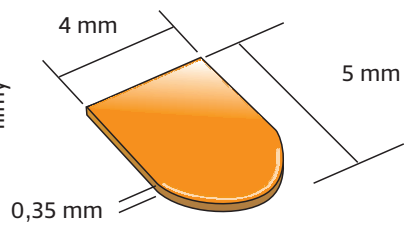
SPOSÓB APLIKACJI

żele, systemy *in situ*

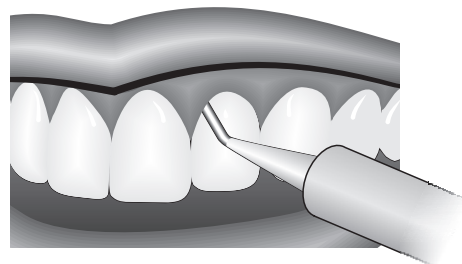
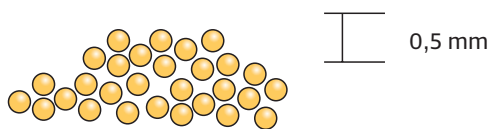
włókna



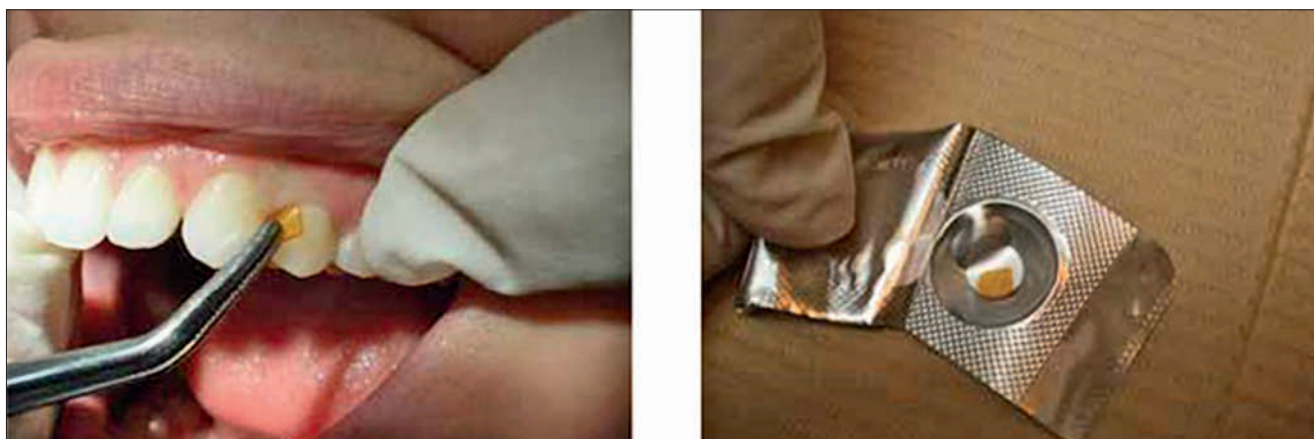
filmy



mikrosfery



Ryc. 6. Rozwiązania technologiczne stosowane w leczeniu



Rycina 7. Aplikacja PerioChip® [17]



Rycina 8. Aplikacja mikrosfer [17]

chlorheksydyny był zgodny z kinetyką zerowego rzędu przez 30 dni [15].

Efekt przedłużonego działania chlorowodoru tetracykliny, metronidazolu oraz chlorheksydyny z matrycy polietylenometakrylanowych i etylocelulozowych potwierdzono w badaniach przedklinicznych. Zwiłżone fragmenty formulacji były jednak trudne do usunięcia z kieszonek po badaniu, a ich pozostawienie stwarzało ryzyko zwiększenia stanu zapalnego [5, 14].

Stosowanie polimerów rozpuszczalnych w wodzie eliminuje problem usuwania pozostałości formulacji. Filmy z hydroksypropylocelulozy ulegają rozpuczeniu, jednak już po trzech godzinach następowało całkowite uwolnienie substancji czynnej i rozpuczenie układu. Wzbogacenie matrycy HPC o kopolimer kwasu metakrylowego dało pozytywny efekt. Po aplikacji filmu z ofloksacyną do kieszonki dziąsłowej uzyskano zwiększenie stężenia substancji czynnej powyżej minimalnego stężenia hamującego rozwój drobnoustrojów (MIC) w ciągu 7 dni [5, 14].

Ze względu na miejsce aplikacji filmów w chorobach przyzębia korzystnymi właściwościami cechują się formulacje bioadhezyjne i biodegradowalne,

umożliwiające odpowiednią przyczepność do błony śluzowej dziąsła lub szyjki zęba. Spośród biopolimerów stosowano m.in. trawiony pepsyną kolagen ze skór wołowych oraz jego pochodną sieciowaną poprzecznie przy użyciu aldehydu glutarowego. Po umieszczeniu filmu w kieszonce dziąsłowej uzyskano odpowiednie stężenie tetracykliny w płynie kieszonki, utrzymujące się przez 10 dni. W przypadku użycia poprzecznie usieciowanej żelatyny rybkiej, w zależności od stopnia usieciowania i zawartości glukonianu chlorheksydyny w matrycy, stwierdzono przedłużone uwalnianie substancji czynnej w zakresie od 4 do 80 godz. [5, 14].

W leczeniu chorób przyzębia stosowany jest preparat PerioChip®, film o wymiarach 4×5 mm, grubości ok. 350 μm i masie ok. 7 mg, zawierający 2,5 mg glukonianu chlorheksydyny. Matrycę tworzy poprzecznie sieciowana hydrolizowana żelatyna oraz glicerol. Po podaniu następuje stopniowe uwalnianie chlorheksydyny przez 7–10 dni. Kolejna aplikacja filmu zalecana jest po 3–4 tygodniach [16, 17]. Sposób stosowania filmu przedstawiono na **rycynie 7**.

Zaletą chitozanowych filmów są właściwości bioadhezyjne, przeciwbakteryjne i przyspieszające gojenie ran. Filmy zawierające 2,5 mg chlorheksydyny stosowano u pacjentów z kieszonkami dziąsłowymi o głębokości powyżej 5 mm. Wyniki badań wykazały możliwość przedłużenia uwalniania substancji czynnej nawet do 30 dni. Znalazło to potwierdzenie w badaniach przedklinicznych. Zwiększone stężenie chlorheksydyny w kieszonkach dziąsłowych utrzymywało się przez 30 dni, a ponadto stwierdzono zmniejszenie głębokości kieszonek dziąsłowych w porównaniu z grupą kontrolną [18].

Proponowane są również inne rozwiązania formułacyjne, tj. wielokompartментowe postaci leku w formie: nano- i mikrocząstek. Do sporządzenia nanocząstek użyto biodegradowalne pochodne kwasu mlekowego (PLA), kopolimery kwasu mlekowego i glikolowego (PLGA) oraz octanoftalanu

celulozy (CAP). Po zastosowaniu nanocząstek z triklosanem, we wstępnych badaniach na psach, stwierdzono umiarkowane zmniejszenie indukowanego stanu zapalnego przyzębia [19].

Lepsze efekty uzyskano, stosując mikrosfery zawierające doksycyklinę, sporządzone metodą emulsyjną z odparowaniem rozpuszczalnika na bazie PLGA. Stopniowe uwalnianie doksycykliny rejestrowano przez 11 dni. Po zaaplikowaniu do kieszonek dziąsłowych stężenie doksycykliny powyżej MIC utrzymywało się również przez 11 dni. W badaniach przedklinicznych stwierdzono również zmniejszenie ilości odkładanej płytki i głębokości kieszonek dziąsłowych [20].

Stosowany w lecznictwie preparat Arestin® jest przykładem takiego rozwiązania formułacyjnego. Mikrosfery zawierające chlorowoderek minocykliny w dawce 1 mg wprowadzane są bezpośrednio do kieszonki dziąsłowej (rycina 8).

W miejscu aplikacji następuje ich powolna degradacja (rycina 9), w wyniku której substancja lecznicza uwalniana jest przez ok. 10 dni. Stężenie powyżej MIC utrzymuje się od 20 do 30 dni, w zależności od wrażliwości drobnoustrojów [21].

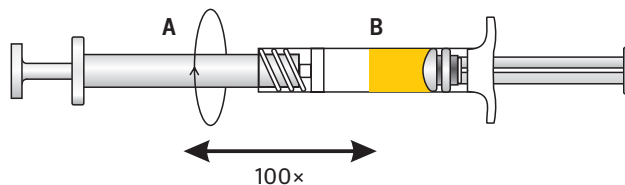
Pochodne kwasu mlekowego znalazły także zastosowanie jako nośniki układów żelujących *in situ*. Podana do kieszonek dziąsłowych forma płynna ulega żelowaniu w miejscu aplikacji pod wpływem temperatury, pH, obecności wody lub jonów. Zaletą tego rozwiązania jest brak bolesności w trakcie aplikacji i możliwość wypełnienia formą leku całej przestrzeni objętej stanem zapalnym, dopasowanie żelującego układu do kształtu miejsca podania.

Przykładem tej formy leku jest preparat Atridox® zawierający doksycyklinę. Zastosowano układ dwóch strzykawk: jedna (A) z roztworem polimeru kwasu polimlekowego rozpuszczonego w N-metylo 2-pirrolidynie, druga (B) z substancją leczniczą w formie proszku, w ilości 42,5 mg. Bezpośrednio przed aplikacją strzykawki są łączone ze sobą, a ich zawartość wymieszana poprzez 100-krotne przeniesienie mieszaniny pomiędzy strzykawkami (rycina 10). Po wypełnieniu kieszonek dziąsłowych preparatem następuje zestalenie polimeru. Stwierdzono po 7 dniach stężenie doksycykliny powyżej MIC, tj. 6 µg/mL dla patogenów chorób przyzębia, oraz stopniowe jej uwalnianie przez 21 dni [22].

Preparat Periofilm® zawierający sól sodową piperacyliny stosowany jest również w formie płynnej. Substancja rozpuszczana jest *ex tempore* w etanolemym roztworze kopolimeru aminoalkilometakrylowego i kopolimeru metakrylowego amonu. Po aplikacji na uszkodzoną błonę śluzową lub do kieszonki dziąsłowej, w wyniku odparowania rozpuszczalnika, powstaje opatrunek adhezyjny w postaci filmu. W przypadku leczenia kieszonek periodontalnych



Rycina 9. Zmiany morfologii mikrosfer [21]



Rycina 10. Przygotowanie preparatu leczniczego Atridox®

całkowicie wypełnia się je roztworem. W celu przyspieszenia odparowania rozpuszczalnika i ułatwienia przylegania opatrunku dopuszcza się stosowanie niewielkiego strumienia powietrza [23].

Podjęmowane są próby stosowania innych polimerów o właściwościach żelujących *in situ*. Poloksamery, blokowy kopolimer tlenku etylenu i tlenku propylenu łączono z wyciągiem z propolisu oraz z Carbopolem 934P, jako substancją o właściwościach bioadhezyjnych. W wyniku zwiększenia temperatury zwiększa się lepkość układu, co zapewnia przedłużone uwalnianie do 7 dni [24].

Otrzymano: 2014.10.27 · Zaakceptowano: 2014.11.20

Piśmiennictwo

1. Sawicki W., Histologia.: Wyd. 4. Warszawa: PZWL 2012.
2. Dentino A., Lee S., Mailhot J. & Hefti A. F.: Principles of periodontology. Periodontology 2000, 2013, 61: 16–53.
3. Wanga Z., Shena Y., Haapasalo M.: Dental materials with antibiofilm properties. Dental Materials. 2014; 30: e1–e16.
4. Kasiak M.: Choroby przyzębia – etiologia, profilaktyka, leczenie. Farmacja Polska. 2010, 66(10): 740–746.
5. Jain N., Jain G. J., Javed S., Iqbal Z., Talegaonkar S., Ahmad F. J., Khar R. K.: Recent approaches for the treatment of periodontitis. Drug Discovery Today. 2008, 13(21/22): 932–943.
6. Turani D., Bisset S. M., Preshaw P. M.: Techniques for effective management of periodontitis. Dental Update 2013, 40: 181–193.
7. Teles R., Teles F., Frias-Lopez J., Paster B., Haffajee A.: Lessons learned and unlearned in periodontal microbiology. Periodontology 2000. 2013, 62: 95–162.
8. Mainnemaire A., Mégarbane B., Soueidan A., Daniel A., Chapple I.L.C.: Journal of Dental Research. 2004; 83(11): 823–831
9. Chapple I. L. C.: Periodontal diagnosis and treatment – where does the future lie? Periodontology 2000, 2009, 51: 9–24.
10. Slots J.: Low-cost periodontal therapy. Periodontology 2000, 2012, 60: 110–137.
11. Muniz F.W.M.G., de Oliveira C. C., de Sousa Carvalho R, Moreira M. M. S. M., de Moraes M. E. A., Martins R. S. Azithromycin: A new concept in adjuvant treatment of periodontitis. European Journal of Pharmacology. 2013, 705: 135–139.
12. Marcinkiewicz J., Wojas-Pelc A., Walczewska M., Lipko-Godlewski S., Jachowicz R., Maciejaska A., Bialecka A., Kasprzowicz A. Topical taurine bromamine, a new candidate in the treatment of moderate inflammatory acne vulgaris – A pilot study. European Journal of Dermatology. 2008, 18(4): 433–439.

13. Gottardi W., Nagl M.: N-chlorotaurine, a natural antiseptic with outstanding tolerability. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2010, 65: 399–409.
14. Vyas S. P., Shiorkar V., Mishara V.: Controlled and targeted drug delivery strategies towards intraperiodontal pocket diseases. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics* 2000, 25: 21–42.
15. Huynh T. T. N., Padois K., Sonvico F., Rossi A., Zani F., Pirot F., Doury J., Falson F.: Characterization of a polyurethane-based controlled release system for local delivery of chlorhexidine diacetate. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 2010, 74: 255–264.
16. <http://periochip.com/> 15.09.2014.
17. Pierce S.: Pest control in gums gardening: Locally applied antimicrobials as adjuncts to nonsurgical periodontal therapy. *Dental Hygiene* 13.08.2009 http://www.dental-tribune.com/articles/specialities/dental_hygiene/606_pest_control_in_gums_gardening_locally_applied_antimicrobials_as_adjuncts_to_nonsurgical_periodontal_therapy.html
18. Jothi M.V., Bhat K.M., Pratibha P.K., Bhat G.S.: The Evaluation of a Biodegradable Dental Chip Containing Chlorhexidine in Chitosan Base as a Targeted Drug Delivery in the Management of Chronic Periodontitis in Patients *Drug Development Research*. 2009, 70: 395–401.
19. Pinon-Segundo E., Ganem-Quintanar A., Alonso-Perez V., Quintanar-Guerrero D.: Preparation and characterization of triclosan nanoparticles for periodontal treatment. *International Journal of Pharmaceutics* 2005, 294: 217–232.
20. Mundargi R. C., Srirangarajan S., Agnihotri S. A., Patil S. A. Ravindra S., Setty S. B., Aminabhavi T. M., Development and evaluation of novel biodegradable microspheres based on poly(D,L-lactide-co-glycolide) and poly(ϵ -caprolactone) for controlled delivery of doxycycline in the treatment of human periodontal pocket: In vitro and in vivo studies. *Journal of Controlled Release*. 2007; 119: 59–68.
21. <http://www.arestin.com/effectiveness/> 2014-09-15.
22. http://www.denmat.com/Atridox_Doxycycline 2014-09-15.
23. <http://www.moltenistomat.pl/> 2014-09-15.
24. Bruschi M. L., Jones D. S., Panzeri H., Gremiao M. P. D. De Freitas O., Lara E. H. G.: Semisolid Systems Containing Propolis for the Treatment of Periodontal Disease: In Vitro Release Kinetics, Syringeability, Rheological, Textural, and Mucoadhesive Properties. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2007; 96: 2074–2089.

Wybrane przyczyny niewłaściwego stosowania inhibitorów pompy protonowej

Dorota Książczyńska

Katedra i Zakład Farmakologii, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu

Adres do korespondencji: Dorota Książczyńska, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu, Katedra i Zakład Farmakologii, ul. J. Mikulicza-Radeckiego 2, 50-345 Wrocław, e-mail: dorota.ksiazczynska@umed.wroc.pl

Inhibitory pompy protonowej (IPP) okazały się najskuteczniejszymi z dotychczasowych leków stosowanych w profilaktyce i farmakoterapii chorób górnego odcinka przewodu pokarmowego (GOPP), których etiopatogeneza ma związek z wydzielaniem kwasu solnego (HCl). Od czasu, gdy omeprazol, pierwszy szeroko stosowany przedstawiciel tej grupy, pojawił się na rynku pod koniec lat 80. ubiegłego wieku, wyraźnie zmniejszyło się znaczenie innej grupy leków antysekrecyjnych, tj. antagonistów receptora histaminowego typu 2 (H_2RA) w takich wskazaniach, jak np. choroba refluksowa, choroba wrzodowa czy dyspepsja czynnościowa.

Z powodu wyjątkowego mechanizmu działania IPP hamują wytwarzanie HCl niezależnie od rodzaju bodźca wydzielniczego, ponieważ nieodwracalnie blokują aktywność K^+/H^+ ATPazy, która stanowi ostatni etap tego procesu [1]. IPP zaburzają zarówno podstawowe, jak i stymulowane posiłkiem wydzielanie HCl. Mimo względnie krótkiego okresu półtrwania (nie więcej niż ok. 2 godz.), pojedyncza dawka IPP hamuje wydzielanie HCl znacznie dłużej, tj. ok. 48–72 godz., a brak bezpośredniego oddziaływania na receptory komórek okładzinowych oznacza brak ryzyka tachyfilaksji obserwowanej podczas dłuższego podawania H_2RA , co również przekłada się na większą skuteczność IPP, zwłaszcza w leczeniu przewlekłym. W dawkach standardowych (20 mg omeprazolu, 30 mg lanzoprazolu, 40 mg pantoprazolu i esomeprazolu) IPP zmniejszają dobowe wydzielanie HCl o ok. 90–98%, choć indywidualna odpowiedź na leczenie nie jest łatwa do przewidzenia, m.in. z powodu polimorfizmu genetycznego cytochromów zaangażowanych w metabolizm IPP. Wzrost pH w świetle żołądka po pojedynczej dawce IPP ma charakter przejściowy, m.in. dlatego, że posiłki pobudzają ok. 75% pomp, 25% jest nieaktywnych, a dziennej regeneracji podlega

Selected patterns of inappropriate use of proton pump inhibitors

At the moment proton pump inhibitors (PPIs) are the most potent drugs widely used for the prevention and treatment of acid-related upper gastrointestinal tract diseases. High incidence of gastroesophageal reflux disease, functional dyspepsia and drug-induced upper gastrointestinal tract injury, as well as the effectiveness, good tolerance, and acceptable costs of pharmacotherapy with PPIs increased markedly the use of this group of drugs. Nowadays, PPIs are administered more often, frequently long-term and/or in the above-standard doses and not necessarily according to the current guidelines. Inhibition of hydrochloric acid secretion gives rise to iatrogenic hypochlorhydria and consequently, hypergastrinemia, exposing patients to rebound acid hypersecretion phenomenon that may be responsible for failure to discontinue PPIs therapy. Overuse of PPIs, especially in case of long-term treatment, increases the risk of adverse effects and cost expenditures. Therefore, reasonable approach to indications, dosing and duration of pharmacotherapy with PPIs should be recommended.

Keywords: proton pump inhibitors, hypergastrinemia, hypersecretion, hydrochloric acid.

© Farm Pol, 2014, 70(12): 705–710

25% z nich, ale podczas ciągłego podawania leku dochodzi do progresywnego hamowania wydzielania HCl, co ostatecznie prowadzi do terapeutycznej hipochlorhydrii [2].

Z farmakologicznego punktu widzenia IPP są doskonałymi lekami: selektywnie gromadzą się i ulegają aktywacji w miejscu docelowym (kanałki wydzielnicze komórek okładzinowych), mają krótki okres półtrwania, ale działają długo z powodu nieodwracalnego hamowania aktywności K^+/H^+ ATPazy, a ponadto uchodzą za leki bezpieczne – ich stosowanie na ogół nie powoduje ciężkich działań niepożądanych [1]. Również przewlekła

farmakoterapia jest zwykle dobrze tolerowana, choć z drugiej strony, zwłaszcza u pacjentów w podeszłym wieku, niedożywionych, leczonych z powodu licznych chorób, może sprzyjać niektórym działaniom ubocznym IPP i klinicznie istotnym interakcjom lekowym [3, 4].

Duża skuteczność, dobra tolerancja i akceptowalne koszty leczenia preparatami oryginalnymi i powszechnie dostępnymi lekami generycznymi stawiają IPP w uprzywilejowanej pozycji w stosunku do innych leków hamujących wydzielanie HCl we wszystkich metaanalizach i rekomendacjach dotyczących leczenia tzw. chorób zależnych od kwasu [5–8].

Z drugiej strony IPP są obecnie stosowane coraz częściej, niejednokrotnie przewlekle i/lub w dawkach ponadstandardowych, bywa że niezgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi i oficjalnymi zaleceniami. Ponadto można zauważyć, że wielu pacjentów nie jest w stanie zaprzestać przyjmowania raz włączonego IPP, nawet mimo przemijającego charakteru choroby, która stanowiła wskazanie do jego zastosowania. Nadużywanie IPP rodzi niepokój o następstwa jatrogennej hipochlorhydrii i hipergastrynemii indukowanej przez IPP i potencjalne zagrożenia z tym związane.

Wzrost zużycia IPP

Duże rozpowszechnienie choroby refluksowej przełyku, dyspepsji czynnościowej i polekowych uszkodzeń GOPP w krajach rozwiniętych znacznie zwiększyło zużycie IPP w populacji dzieci i dorosłych, zarówno w szpitalach, jak i w lecznictwie ambulatoryjnym. Według danych pochodzących z USA, od lat 90. odnotowano wzrost o 456% [9]. W 2002 r. omeprazol, esomeprazol i pantoprazol przepisywano pacjentom podczas 4% wizyt ambulatoryjnych, a w 2009 r. już w 9,2% przypadków, ale odsetek pierwszorazowo wystawianych recept na IPP nie zmienił się istotnie między 2006 r. a 2009 r. [10]. IPP stanowiły trzecią najlepiej sprzedającą się grupę leków w USA, po preparatach stosowanych w chorobach psychicznych i statynach, z ponad 100 mln recept i 13,9 miliardów dolarów wartości sprzedaży w 2010 r. W Wielkiej Brytanii całkowita liczba recept na IPP w lecznictwie ambulatoryjnym wzrosła 10-krotnie między 1991 r. a 1995 r., z czego wznawiane recepty stanowiły 77% wszystkich [11].

Rośnie liczba publikacji dotyczących niewłaściwego stosowania IPP, a wśród postulowanych czynników mających wpływ na nadużywanie IPP wymienia się np.: specjalizację ordynującego lekarza, miejsce udzielania świadczeń zdrowotnych czy reklamę skierowaną bezpośrednio do chorego [10–13].

IPP są często przepisywane wszystkim pacjentom w podeszłym wieku w momencie przyjmowania do szpitala w ramach „gastroprotekcji”, aby uniknąć jakichkolwiek potencjalnych oskarżeń przeciw lekarzom prowadzącym o zaniedbanie opieki zdrowotnej [14]. Ponadto nadużywanie IPP w lecznictwie zamkniętym jest często następstwem nieprawidłowo pojmowanej profilaktyki wrzodu stresowego u pacjentów przebywających poza oddziałami intensywnej terapii, a następnie kontynuacji tego leczenia po wypisaniu ze szpitala. W badaniu Nardino i wsp. 54% pacjentów hospitalizowanych na oddziałach innych niż intensywnej terapii otrzymało leczenie antysekrecyjne, ale 65% zleceń lekarskich nie było uzasadnionych oficjalnymi wytycznymi, a 55% pacjentów wypisano na tym leczeniu [15]. Ntaios G. i wsp. wykazał, że IPP (gł. omeprazol) były przyjmowane przez 25,4% pacjentów hospitalizowanych na oddziale wewnętrznym szpitala o trzecim poziomie referencyjności, ale aż 81,2% z nich nie miało wskazań do tego leczenia zgodnie z obowiązującymi zaleceniami, a karty wypisowe nie zawierały informacji, jak długo pacjenci powinni stosować IPP [16]. W szpitalu w Brisbane (Australia) analiza wskazań do IPP wydanych przez szpitalną aptekę 253 pacjentom w ciągu 5 kolejnych tygodni ujawniła, że w odniesieniu do 77,5% chorych nie odpowiadało to lokalnym zaleceniom [17]. W innym badaniu głównym wskazaniem do empirycznego dożylnego podawania IPP był niewyjaśniony ból brzucha (76,4%), a IPP zostały nieprawidłowo zalecone (wskazania, dawka lub długość leczenia) u ponad połowy (52,8%) pacjentów [13]. Badanie hiszpańskie ujawniło, że spośród 328 pacjentów jednego ze szpitali 28,65% zalecono IPP przy przyjęciu, 82,62% podczas pobytu, a 54,75% przy wypisywaniu z oddziału, a niewłaściwe wskazania ujawniono w odpowiednio – 74,47%, 61,25% i 80,24% przypadków [18]. W badaniu kolumbijskim autorzy przeanalizowali recepty na IPP wydane w 89 miastach w ciągu miesiąca (październik 2010) [19]. Więcej niż połowę (57,6% z 113 560 recept, głównie na omeprazol – 97,8%) przepisano kobietom. Nieuzasadnione zastosowanie wykryto w 23,1% przypadków, a jego roczne koszty obliczone w odniesieniu do najniższych obowiązujących cen oceniono na ponad 2 mln dolarów amerykańskich. W jednym z ostatnich opublikowanych badań pochodzących z Singapuru, u blisko połowy (46,5%) ze 1025 pacjentów hospitalizowanych w przypadkowo wybranym dniu badania stosowano IPP, z czego większość (54,1%) bez wskazań zgodnych z zaleceniami północnoamerykańskiej Agencji do spraw Żywności i Leków FDA (*Food and Drug Administration*) [20].

Nadużywanie IPP u pacjentów ambulatoryjnych często zdarza się w przypadku braku ponownej

oceny potrzeby kontynuacji leczenia u poprzednio hospitalizowanych chorych. Nierzadka jest też praktyka polegająca na przepisywaniu IPP przez lekarzy pierwszego kontaktu jako leczenie objawowe bez ustalonego rozpoznania lub z powodu niezatwierdzonych wskazań. W USA w 2010 r. brak zarejestrowanych wskazań do lanzoprazolu stwierdzono w przypadku 358 000 recept wydanych dla dzieci [12]. W badaniu brytyjskim niespecyficzne dolegliwości, jak niecharakterystyczny ból brzucha lub niestrawność odpowiadały za 46% nowych zleceń na IPP [11]. Nawet jedna trzecia pacjentów, którzy rozpoczęli leczenie, wznawiała recepty na IPP bez oczywistych wskazań do leczenia podtrzymującego. Co ciekawe, w USA w przypadku 62,9% wizyt pacjentów ambulatoryjnych stosujących IPP nie stwierdzono udokumentowanego rozpoznania choroby układu pokarmowego, dolegliwości gastroenterologicznych lub innych uznanych wskazań [10].

Zastosowanie ponadstandardowych dawek IPP (zwykle dawki podwójnej) w początkowym leczeniu dolegliwości przypisywanych chorobie GOPP jest dość powszechne, choć nie wszystkie badania uzasadniają taką praktykę. W rocznej obserwacji Targownik L.E. i wsp. wykazali, że wstępna objawowa farmakoterapia podwójną dawką standardową IPP nie wykazuje przewagi nad dawką standardową [21]. W cytowanym badaniu nie odnotowano różnic w długości stosowania IPP, liczby wizyt lekarskich lub hospitalizacji związanych z dolegliwościami z GOPP, a ogólne koszty terapii były wyższe u stosujących dawkę podwójną.

Mimo że współczesne wytyczne zalecają strategię *step-down*, czyli stopniowe zmniejszanie intensywności farmakoterapii lub przyjmowanie leku antysekrecyjnego „na żądanie” w leczeniu wybranych pacjentów z chorobą refluksową, niektórzy chorzy, podobnie jak lekarze, wydają się z oporem akceptować te zalecenia, co zwiększa zużycie IPP. Istnieją dowody, że wielu pacjentów z chorobą refluksową przyjmuje przewlekłe zbyt wysokie dawki IPP, podczas gdy, jak dowodzą badania, możliwe jest zmniejszenie podwójnej dawki standardowej do pojedynczej w 80% przypadków, a standardowej do połowy dawki u 58% pacjentów [22].

Dodatkowo niektórzy pacjenci wykazują skłonność do kontynuowania przyjmowania IPP, mimo dowodów na brak patologii. Dla przykładu, Gawron AJ *et al.* wykazał, że 45% z 90 pacjentów ocenianych z powodu tzw. „opornej choroby refluksowej” kontynuowało przyjmowanie IPP po wykluczeniu jakiegokolwiek postaci refluksu [23].

Fakt, że wiele IPP jest dostępnych bez recepty jako względnie tanie preparaty OTC (*over-the-counter*) pod różnymi nazwami handlowymi, zarówno w połowie dawki standardowej, jak i w dawce

standardowej, stanowi kolejny czynnik ryzyka nadużywania IPP. Ponadto pacjenci mogą przyjmować zarówno IPP, jak i H₂RA (też dostępne jako OTC), a takie leczenie skojarzone sprzyja tachyfilaksji w stosunku do H₂RA. U pacjentów leczonych omeprazolem przez 3 miesiące stężenie histaminy w błonie śluzowej żołądka wrasta, co osłabia odpowiedź na leczenie H₂RA [24].

Poza tym niektóre firmy farmaceutyczne wprowadziły na rynek wygodne postaci omeprazolu zawierające podwójną (40 mg) dawkę standardową w kapsułce, która, w przypadku nieświadomych osób, może służyć do błędnego (!) zastępowania standardowej (40 mg) dawki pantoprazolu.

Brak fachowych konsultacji poprzedzających wdrożenie leczenia antysekrecyjnego, podobnie jak brak nadzoru dotyczącego dawkowania i długości leczenia IPP może być kolejnym czynnikiem ryzyka nadużywania IPP w warunkach ambulatoryjnych. Dowiedziono, że pacjenci z chorobą refluksową, którym IPP zaordynował gastroenterolog, częściej stosują lek optymalnie w porównaniu do użytkowników preparatów OTC leczących dolegliwości na własną rękę, a skuteczność farmakoterapii jest wówczas wyższa [25].

Zjawisko zwiększonego wydzielania HCl „z odbicia”

Jak dowodzą publikacje pochodzące z różnych krajów, obecnie IPP stosuje się częściej, dłużej, niejednokrotnie w większych dawkach i niekoniecznie zgodnie z zaleceniami. Nie do końca wyjaśniono, dlaczego zużycie IPP w ramach przewlekłej farmakoterapii rośnie, podczas gdy częstość nowych zleceń pozostaje stabilna [10, 11]. Wielu chorych, którzy rozpoczęli leczenie IPP, nie może przestać przyjmować leków hamujących wydzielanie HCl, mimo braku wskazań do kontynuowania terapii, co generuje wysokie indywidualne i instytucjonalne koszty leczenia [26]. Jedną z najważniejszych proponowanych przyczyn nadużywania IPP jest zjawisko zwiększonego wydzielania HCl „z odbicia”, definiowane jako wzrost wydzielania HCl powyżej wartości przed wdrożeniem farmakoterapii w następstwie leczenia antysekrecyjnego. Zwiększone wydzielanie HCl pojawia się w ciągu 14 dni po zaprzestaniu przyjmowania leku i powoduje dolegliwości z GOPP, takie jak: zgaga, kwaśne odbijania czy dyspepsja, co skłania do ponownego włączenia farmakoterapii. Typowe objawy, zgłaszane przez 62–90% pacjentów, są zwykle najbardziej dokuczliwe 5. i 6. dnia po zaprzestaniu przyjmowania IPP i mają tendencję do zmniejszania się w miarę upływu czasu [27, 28]. Okres wzmożonego wydzielania HCl wydaje się korelować z długością poprzedzającego leczenia. Po terapii krótszej niż 2 miesiące

hipersekrekcja HCl utrzymuje się poniżej 8 tyg., ale w przypadku przewlekłego (\geq rok) hamowania wydzielania kwasu – 8–26 tygodni [28].

Zjawisko wzmożonego wydzielania HCl „z odbicia” nie ogranicza się do chorych przyjmujących IPP. Zaobserwowano je również u zdrowych ochotników stosujących ranitydynę lub IPP [29–31]. W dużym randomizowanym badaniu metodą podwójnie ślepej próby z udziałem zdrowych ochotników przyjmujących codziennie przez 8 tyg. albo 40 mgesomeprazolu albo placebo, w 9–12 tygodniu ogółem 44% przyjmujących wcześniej IPP zgłosiło dolegliwości z GOPP zależne od HCl (zgaga, dyspepsja, kwaśne regurgitacje) w porównaniu do 15% w grupie otrzymującej placebo (brak różnic między grupami w momencie włączenia do badania) [30]. W 10 tyg. badania 22% przyjmujących IPP w porównaniu do 7% z grupy kontrolnej skarżyło się na dyspepsję, zgagę i kwaśne regurgitacje, a odsetek badanych zgłaszających dolegliwości zmniejszał się wraz z upływem czasu (21% vs 2% w 12 tyg., odpowiednio).

Niklasson A. i wsp. potwierdzili wcześniejsze obserwacje [31]. Zjawisko zwiększonego wydzielania kwasu z odbicia wystąpiło u zdrowych ochotników przyjmujących inny IPP, co wskazuje na działanie wspólne dla wszystkich przedstawicieli tej grupy leków. W tym badaniu 48 zdrowych ochotników bez zakażenia *H. pylori* przyjmowało codziennie przez 4 tyg. pantoprazol (40 mg) lub placebo, a następnie obie grupy obserwowano przez 6 kolejnych tygodni. W pierwszym tygodniu po zaprzestaniu przyjmowania IPP/placebo dolegliwości zgłosiło 44% przyjmujących pantoprazol i 9% otrzymujących placebo. Odnotowano zależność między nasileniem dyspepsji a stężeniem gastryny w surowicy, które uległo normalizacji w ciągu 6 tyg. po zaprzestaniu przyjmowania IPP.

Hipergastrynemia i jej konsekwencje

Uważa się, że zjawisko zwiększonego wydzielania HCl „z odbicia” jest skutkiem hipergastrynemii indukowanej terapią IPP i wtórnym do niej zwiększeniem masy komórek okładzinowych i enterochromafinopodobnych (*enterochromaffin-like*, ECL) i ma charakter przemijający [28, 30–32]. Fossmark R. i wsp. mierzyli podstawowe i stymulowane pentagastryną wydzielania HCl, stężenie gastryny i chromograniny A (marker komórek ECL i nowotworów neuroendokrynych) u pacjentów z chorobą refluksową, którzy zaprzestali przewlekłego ($>$ rok) leczenia IPP i wykazali, że parametry te były wyższe w 4 i 8 tyg. niż po 26 tyg. od zaprzestania stosowania IPP, a masa komórek okładzinowych zmniejszyła się w tym czasie o 60% [28].

Gastryna, hormon polipeptydowy wydzielany przez komórki G żołądka, dwunastnicy i trzustki, jest podstawowym bodźcem pobudzającym posiłkowe wydzielanie HCl. Gastryna pobudza komórki okładzinowe bezpośrednio przez receptor CCK typu B oraz pośrednio – przez histaminę z komórek ECL, która wpływa na komórki okładzinowe przez receptor H_2 [2]. Ponadto gastryna jest czynnikiem troficznym wobec komórek okładzinowych i ECL – stymuluje podziały komórkowe i syntezę białek budulcowych.

Stężenie gastryny w surowicy zależy od wewnątrzżołądkowego pH – wydzielanie HCl hamuje uwalnianie gastryny i odwrotnie. Niezależnie od etiologii, zmiana pH modyfikuje fizjologiczny mechanizm sprzężeń zwrotnych ujemnych, a zmniejszenie wydzielania HCl prowadzi do łagodnej / umiarkowanej hipergastrynemii, więc jest to, w istocie przewidywalne, następstwo farmakoterapii IPP. Według niektórych źródeł wzrost stężenia gastryny może być mniejszy po omeprazolu niż lanzoprazolu i niższy po pantoprazolu niż omeprazolu, ale te różnice wydają się nie mieć żadnego znaczenia klinicznego [33, 34].

Mimo że hipergastrynemia indukowana przez IPP jest dobrze znanym faktem, jej nasilenie, czas trwania i wszystkie potencjalne następstwa budzą pewne kontrowersje. Na ogół uważa się, że stężenie to wzrasta 2–4 \times po 2 tyg. terapii IPP, a w razie leczenia przewlekłego 3–4 \times powyżej wartości wyjściowych przez pierwsze 1–2 miesiące, po czym stabilizuje się lub nieznacznie obniża. Niektóre dane sugerują, że u pacjentów przyjmujących IPP średnie stężenie gastryny w surowicy zwiększa się 1,5–2 \times , ale zwykle mieści się w zakresie normy ($<$ 100 pg/ml) [1]. Według pewnych źródeł podczas przewlekłej farmakoterapii IPP typowo nie przekracza 5 \times górnej granicy normy, niemniej u 3% chorych stężenie gastryny w surowicy wynosi $>$ 500 pg/ml, co stwarza pewne trudności diagnostyczne, ponieważ takie stężenie może wskazywać na niedokrwiłość złośliwą lub *gastrinoma* [1].

Następstwa zjawiska zwiększonego wydzielania kwasu „z odbicia” mogą prowadzić do „uzależnienia” od leków antysekrecyjnych. Nieprzyjemne dolegliwości pojawiające się po zaprzestaniu leczenia IPP bywają bardziej dokuczliwe niż objawy choroby, która pierwotnie stanowiła podstawę do włączenia farmakoterapii. Ich pojawienie się budzi niepokój i obniża jakość życia pacjenta do takiego poziomu, że pojawia się pragnienie jak najszybszego złagodzenia tych dolegliwości („zespół odstawienia IPP”). Pacjent, nieświadomy etiopatogenezy i zwykle przemijającego charakteru objawów, może poszukiwać fachowej pomocy, ale w obecnych realiach funkcjonowania systemu opieki zdrowotnej dostęp do specjalistów, w tym

gastroenterologów, jest utrudniony. Z drugiej strony, IPP i H₂RA są łatwo dostępne jako preparaty OTC, dlatego z dużym prawdopodobieństwem pacjent ponownie zastosuje leczenie antysekrecyjne. Taki scenariusz zwiększa zużycie IPP, koszty leczenia, ale też naraża pacjenta na następstwa przewlekłej hipochlorydrii, hipergastrynemii i „pseudotachyfilaksję” spowodowaną zwiększeniem masy komórek okładzinowych.

Podsumowanie

IPP powinny być zawsze stosowane wyłącznie u chorych z jasno określonymi, niekwestionowanymi wskazaniami do leczenia antysekrecyjnego, we właściwych dawkach i przez odpowiedni czas. Dla przykładu, FDA zaleca nie więcej niż trzy okresy leczenia objawowego zgagi za pomocą IPP dostępnych jako preparaty OTC w roku, każdy trwający nie dłużej niż 2 tyg.

Wskazania do przewlekłej farmakoterapii IPP powinny być uważnie ocenione, z uwzględnieniem nie tylko aktualnych zaleceń, ale także stosunku korzyści do ryzyka. Pacjent powinien być poinformowany o ogólnym schemacie farmakoterapii, z uwzględnieniem, najlepiej wydanych w formie piśmiennej, zaleceń dotyczących dawkowania. Z punktu widzenia skuteczności leczenia szczególnie należy podkreślić znaczenie odstępu czasu między przyjęciem tabletki / kapsułki a przyjęciem posiłku, jako że większość preparatów IPP powinna być polykana co najmniej 30 min przed jedzeniem. W razie konieczności należy zaplanować wizytę kontrolną, aby ocenić potrzebę kontynuowania leczenia. W leczeniu przewlekłym powinno się stosować najniższe, indywidualnie dobrane dawki. Przewlekła farmakoterapia wymaga regularnego monitorowania potencjalnych działań ubocznych, szczególnie w grupach ryzyka (osoby w wieku podeszłym, niedożywione, z licznymi chorobami).

W przypadku decyzji o zaprzestaniu przewlekłej terapii IPP początkowo warto stopniowo zmniejszyć dawkę, aby zminimalizować następstwa zjawiska nadmiernego wydzielania HCL „z odbicia”. Dla przykładu, Sana S. i wsp. zalecają następujący sposób redukcji dawki w przypadku pozaprzętkowych manifestacji choroby refluksowej: przez pierwsze 8 tyg. zmniejszenie dawki IPP do dawki standardowej 1×d, następnie, jeśli nie ma dolegliwości, przez następne 8 tyg. dalsza redukcja do pojedynczej dawki standardowej co drugi dzień, a po kolejnych 8 tyg. odstawienie IPP [35]. Ponadto pacjenta należy poinformować, że niekiedy, mimo uwzględnienia wszystkich zaleceń, przerwanie leczenia IPP może wygenerować typowe, zwykle przejściowe, dolegliwości, które niekoniecznie oznaczają nawrót choroby zależnej od kwasu,

dlatego natychmiastowy powrót do leczenia antysekrecyjnego nie jest konieczny, a czasami jest wręcz niewskazany.

Podsumowując, podobnie jak inne leki, IPP powinny być stosowane tylko wtedy są ku temu wskazania i tak długo, jak skuteczne hamowanie wydzielania kwasu jest faktycznie potrzebne. Zmniejszenie niewłaściwego stosowania IPP zmniejsza ryzyko działań ubocznych i obniża koszty leczenia.

Otrzymano: 2014.10.09 · Zaakceptowano: 2014.11.26

Piśmiennictwo

- McQuaid KR: Drugs used in the treatment of gastrointestinal diseases. In: Basic and Clinical Pharmacology. Eds.: Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ, New York 2009, 11th ed.: 1067–1101.
- Sachs G: Physiology of the parietal cell and therapeutic implications. *Pharmacotherapy* 2003, 23: 68S–73S.
- Brunner G, Athmann C, Schneider A: Long-term, open-label trial: safety and efficacy of continuous maintenance treatment with pantoprazole for up to 15 years in severe acid-peptic disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2012, 36: 37–47.
- Thomson A, Sauve M, Kassam N, Kamitakahara H: Safety of the long-term use of proton pump inhibitors. *World J Gastroenterol* 2010, 16: 2323–2330.
- Targownik LE, Metge CJ, Leung S, Chateau DG: The relative efficacies of gastroprotective strategies in chronic users of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Gastroenterology* 2008, 134: 937–944.
- Alhazzani W, Alenezi F, Jaeschke RZ, Moayyedi P, Cook DJ: Proton pump inhibitors versus histamine 2 receptor antagonists for stress ulcer prophylaxis in critically ill patients: a systemic review and meta-analysis. *Crit Care Med* 2013, 41: 693–705.
- Malfertheiner P, Megraud F, O’Morain CA, Altherton J, Axon AT, Bazzoli F, Gensini GF, Gisbert JP, Graham DY, Rokkas T, El-Omar EM, Kuipers EJ and European Helicobacter Study Group: Management of Helicobacter pylori infection – the Maastricht IV / Florence Consensus Report. *Gut* 2012, 61: 646–664.
- Katz PO, Gerson LB, Vela MF: Guidelines for the diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol* 2013, 108: 308–328.
- Eid S, Boueiz A, Paranj S, Mativo C, Landis R, Abougergi M: Patterns and predictors of proton pump inhibitor overuse among academic and non-academic hospitalists. *Intern Med* 2010, 49: 2561–2568.
- Rotman SR, Bishop TF: Proton pump inhibitor use in the U.S. ambulatory setting, 2002–2009. *PLoS One* 2013, 8:e56060. doi: 10.1371/journal.pone.0056060.
- Bashford JN, Norwood J, Chapman SR: Why are patients prescribed proton pump inhibitors? Retrospective analysis of link between morbidity and prescribing in the General Practice Research Database. *BMJ* 1998, 317: 452–456.
- Chai G, Governale L, McMahon AW, Trinidad JP, Staffa J, Murphy D: Trends of outpatient prescription drug utilization in US children, 2002–2010. *Pediatrics* 2012, 130: 23–31.
- Lai PS, Wong YY, Low YC, Lau HL, Chin KF, Mahadeva S: Unexplained abdominal pain as a driver for inappropriate therapeutics: an audit on the use of intravenous proton pump inhibitors. *Peer J* 2014, 2: e451; doi: 10.7717/peerj.451.
- Heidelbaugh JJ, Inadomi JM: Magnitude and economic impact of inappropriate use of stress ulcer prophylaxis in non-ICU hospitalized patients. *Am J Gastroenterol* 2006, 101: 2200–2205.
- Nardino RJ, Vender RJ, Herbert PN: Overuse of acid-suppressive therapy in hospitalized patients. *Am J Gastroenterol* 2000, 95: 3118–3122.
- Ntaios G, Chatziniolaou A, Kaiafa G, Savopoulos C, Hatzitolios A, Karamitsos D: Evaluation of use of proton pump inhibitors in Greece. *Eur J Intern Med* 2009, 20: 171–173.
- Pillars PI, Kubler PA, Radford JM, Overland V: Concordance between use of proton pump inhibitors and prescribing guidelines. *Med J Aust* 2000, 172: 16–18.
- Ramirez E, Lei S, Borobia A, Pinana E, Fudio S, Munoz R, Campos A, Carcas AJ, Frias J: Overuse of PPIs in patients at admission, during treatment, and at discharge in a tertiary Spanish hospital. *Curr Clin Pharmacol* 2010, 5: 288–297.
- Machado-Alba JE, Fernandez A, Castillon JD, Campo CF, Echeverri LF, Gaviria A, Londono MJ, Ochoa SA, Ruiz JO: Prescribing patterns

- and economic costs of proton pump inhibitors in Colombia. *Colomb Med* 2013, 44: 13–18.
20. Chia C, Lim WP, Vu C.: Inappropriate use of proton pump inhibitors in a local setting. *Singapore Med J* 2014; 55: 363–366.
 21. Targownik LE, Metge C, Leung S: Comparing resource utilization and gastrointestinal outcomes in patients treated with either standard-dose or high-dose proton pump inhibitors: a matched cohort study. *Dig Dis Sci* 2008, 53: 1519–1526.
 22. Inadomi JM, McIntyre L, Bernard L, Fendrick AM: Step-down from multiple - to single-dose proton pump inhibitors (PPIs): a prospective study of patients with heartburn or acid regurgitation completely relieved with PPIs. *Am J Gastroenterol* 2003, 98: 1940–1944.
 23. Gawron AJ, Rothe J, Fought AJ, Fareeduddin A, Toto E, Boris L, Kahri-las PJ, Pandolfino JE: Many patients continue using proton pump inhibitors after negative results from tests for reflux disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012, 10: 620–625.
 24. Qvigstad G, Arnestad JS, Brenna E, Waldum HL: Treatment with proton pump inhibitors induces tolerance to histamine-2 receptor antagonists in *Helicobacter pylori*-negative patients. *Scand J Gastroenterol* 1998, 33: 1244–1248.
 25. Sheikh I, Waghay A, Waghay N, Dong C, Wolfe MM: Consumer use of over-the-counter proton pump inhibitors in patients with gastro-esophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol* 2014, 109: 789–794.
 26. Forgacs I, Loganayagam A: Overprescribing proton pump inhibitors is expensive and not evidence based. *BMJ* 2008, 336: 2–3.
 27. Waldum HL, Arnestad JS, Brenna E, Eide I, Syversen U, Sandvik AK: Marked increase in gastric acid secretory capacity after omeprazole treatment. *Gut* 1996, 39: 649–653.
 28. Fossmark R, Johnsen G, Johanessen E, Waldum HL: Rebound acid hypersecretion after long-term inhibition of gastric acid secretion. *Aliment Pharmacol Ther* 2005, 21: 149–154.
 29. Smith AD, Gillen D, Cochran KM, EL-Omar E, McColl KE: Dyspepsia on withdrawal of ranitidine in previously asymptomatic volunteers. *Am J Gastroenterol* 1999, 94: 1209–1213.
 30. Reimer C, Sondergaard B, Hilsted L, Bytzer P: Proton-pump inhibitor therapy induces acid-related symptoms in healthy volunteers after withdrawal of therapy. *Gastroenterology* 2008, 137: 80–87.
 31. Niklasson A, Lindstrom L, Simre M, Lindberg G, Bjornsson E: Dys-peptic symptom development after discontinuation of a proton pump inhibitor: a double-blind placebo-controlled trial. *Am J Gastroenterol* 2010, 105: 1531–1537.
 32. Qvigstad G, Waldum H: Rebound hypersecretion after inhibition of gastric acid secretion. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2004, 94: 202–208.
 33. Bruley des Varannes S, Levy P, Lartigue S, Dellatolas F, Lemaire M, Galmiche JP: Comparison of lansoprazole with omeprazole on 24-hour intragastric pH, acid secretion and serum gastrin in healthy volunteers. *Aliment Pharmacol Ther* 1994, 8: 309–314.
 34. Koop H, Kuly S, Flug M, Schneider A, Rose K: Comparison of 24-h intragastric and 24-h gastrin profiles during therapy with the proton pump inhibitors pantoprazole and omeprazole. *Gut* 1994, 35 (suppl 4): A79.
 35. Sana S, Sana M, Johnston N, Mittal SK: Hoerseness and chronic cough: would you suspect reflux? *J Fam Pract* 2011, 60: 458–462.

Mechanizmy działania selektywnych inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI) w depresji

Arkadiusz Kazula

Apeka prywatna, ul. Wolności 54a, Nisko

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

Wstęp

Do chwili obecnej patofizjologiczne podłoże depresji pozostaje nie do końca wyjaśnione. Dane eksperymentalne wskazują, że zaburzona neurotransmisja neuroprzekaźników, takich jak: serotonina (5-hydroktryptamina, 5-HT), noradrenalina (norepinefryna, NA) i dopamina (DA) jest ściśle powiązana z patogenezą depresji. Funkcjonalne obniżenie poziomów serotoniny i noradrenaliny w obszarach synaptycznych należy do czołowych teorii dotyczących patofizjologii objawów depresyjnych, a leki, które selektywnie hamują wychwyt zwrotny tych monoamin i nasilają ich neurotransmisję w OUN okazały się być skuteczne w leczeniu objawów związanych z depresją [1]. Przeciwdepresyjna skuteczność leków, takich jak: inhibitory oksydazy monoaminowej (MAO), trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych (TLPD) oraz selektywnych inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI) potwierdzają znaczącą rolę serotoniny (5-HT) w depresji. Podobnie przeciwdepresyjna skuteczność leków o mechanizmie podwójnego działania (czyli o wpływie na przekąźnictwo 5-HT i NE), w tym kilku leków z grupy TLPD oraz inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (SNRI), np. wenlafaksyna i duloksetyna, potwierdzają udział NA w monoaminowym modelu powstawania depresji. Oprócz obserwacji z badań nad lekami przeciwdepresyjnymi, również wnioski z innych obszarów badań są zgodne, co do roli 5-HT i NE w depresji. Na przykład, wyczerpanie zmagazynowanych neuroprzekaźników NE i 5-HT poprzez podawanie alkaloidów, takich jak: rezerpina indukuje symptomy depresji [2]. Wykazano również, że podczas gdy synteza NE jest zablokowana u pacjentów z depresją leczonych lekami powodującymi

Mechanisms action of selective serotonin reuptake inhibitors (SSRI) in depression

The introduction of the selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) into medical treatment in the 1980s revolutionized psychiatric practice and fueled the interest in the role of serotonin (5-hydroxytryptamine, 5-HT) in the underlying neurobiology of the psychiatric disorders. In reviewing the literature, one is struck by a curious and interesting dichotomy between the fairly selective effect that these drugs have on the serotonergic system and the remarkably 'non-selective' manner in which they are used clinically. In actuality, these compounds vary considerably regarding their relative 'selectivity' for 5-HT reuptake, and some SSRIs have significant action on other biogenic amine neurotransmitter systems. However, there is no doubt that the SSRIs are a marked and significant improvement on our previous attempts to selectively increase 5-HT neurotransmitter function with precursors such as tryptophan. Certainly, the SSRIs are far more selective, as a class, than the previously available tricyclic antidepressants (TCAs). The SSRI's remarkably broad spectrum of utility, crossing (and blurring) diagnostic boundaries of depressive disorders, panic disorder, obsessive-compulsive disorder, bulimia, post-traumatic stress disorder, premenstrual dysphoric disorder and, no doubt, other conditions, raises important and potentially controversial questions regarding the utility, if not outright validity, of contemporary diagnostic terminology, presently codified in DSM-IV. A new diagnostic scheme may evolve from clinical experience and further neurobiological research, in which we might diagnose 'serotonin (5-HT) deficit disorder,' rather than the clinically descriptive, criterion-driven diagnostic schemes in vogue today. Thus, from both clinical and theoretical perspectives, the SSRIs have, and will continue to, revolutionize psychiatry. Within this context and framework of reference, we will outline the current state of understanding of the mechanism of action of these important and unique medications.

Keywords: antidepressants, serotonin and noradrenaline in depression, selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs), mechanism of action SSRIs, neuronal plasticity.

© Farm Pol, 2014, 70(12): 711-724

Na depresję składa się wiele fizycznych i psychicznych objawów. Obecnie ciężkie zaburzenia depresyjne są głównymi przyczynami niepełnosprawności i drugą z głównych przyczyn przedwczesnych zgonów na świecie, do roku 2020 częstotliwość zachorowań na depresję przekroczy częstotliwość zachorowań na choroby układu krążenia. Nastrój beznadziejności, myśli samobójcze, obniżenie zainteresowania/ produktywności, zmniejszenie libido, poczucie winy są to typowe objawy pomocne w prawidłowym zdiagnozowaniu depresji. Zaburzenia depresyjne wiążą się również z pojawieniem objawów fizycznych lub somatycznych, do najważniejszych sprzyjających postawieniu właściwej diagnozy należą zaburzenia snu, apetytu i zmęczenie. Objawami, które są mniej specyficzne dla depresji, ale są powszechnie zgłaszane, to m.in. bóle pleców, bóle w klatce piersiowej, bóle głowy oraz niespecyficzne bóle, napięcie mięśni, zaburzenia snu, zaburzenia żołądkowo-jelitowe.

wzrost neurotransmisji NE, następuje nawrót symptomów depresji. Podobnie wyczerpanie zgromadzonej w pęcherzykach synaptycznych 5-HT może prowadzić do nawrotu choroby u pacjentów z depresją, która została ustabilizowana w wyniku terapii za pomocą leków przeciwdepresyjnych, takich jak: SSRI. Ponadto dowody na zmiany ilościowe i jakościowe receptorów 5-HT i NA w mózgu (w przypadku ofiar samobójstw w czasie depresji) wspierają zaangażowanie i znaczącą rolę zarówno 5-HT, jak i NE w depresji [3].

W chwili obecnej istnieje wiele leków przeciwdepresyjnych o różnych mechanizmach działania, które są klasyfikowane w zależności od ich struktury chemicznej i właściwości farmakologicznych. Pierwszymi skutecznymi lekami w terapii depresji były wprowadzone w latach 50. ubiegłego wieku trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne (TLPD) oraz inhibitory monoaminoooksydazy (MAO), które są nadal powszechnie używane w terapii, pomimo dużego ryzyka skutków ubocznych spowodowanych ich szerokim spektrum działania [4]. Do stosunkowo nowych leków przeciwdepresyjnych należą selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI). Leki te zostały wprowadzone do terapii jako leki pierwszego rzutu ze względu na ich wysoką skuteczność, większą tolerancję i profil bezpieczeństwa w porównaniu do konwencjonalnych leków przeciwdepresyjnych. W wielu krajach (np. USA, Anglia) inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny stanowią ponad 80% wszystkich zalecanych leków w terapii depresji. Należy zwrócić uwagę, że przerwanie leczenia lekami przeciwdepresyjnymi, w tym również SSRI, może doprowadzić do powstawania różnego rodzaju objawów, takich jak: nudności, zawroty głowy, niepokój, zmęczenie i suchość w ustach, są to dobrze znane objawy odstawienia. Dlatego też, jeśli terapia SSRI ulega wstrzymaniu, należy zmniejszać stopniowo dawkowanie w celu uniknięcia objawów odstawienia. Istotną cechą stosowania leków przeciwdepresyjnych, w tym również SSRI, jest opóźnione i stopniowe występowanie efektu terapeutycznego. Z powyższych względów trwają nadal intensywne badania nad opracowaniem nowych i skutecznych leków

z grupy SSRI oraz innych leków o wielokierunkowych mechanizmach działania, aby zredukować skutki uboczne i niedogodności w terapii do minimum [5].

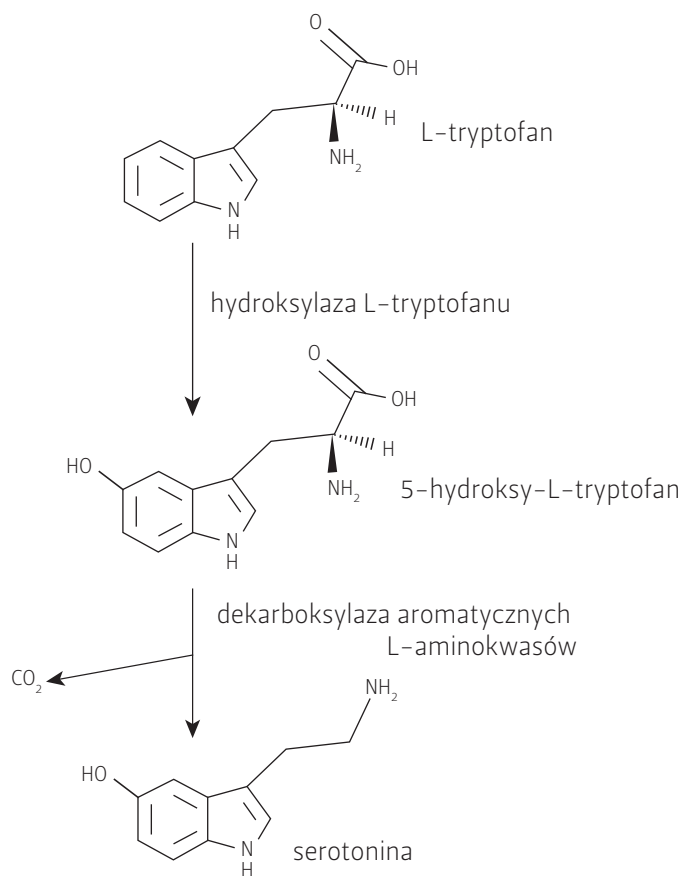
Rola serotoniny w depresji

Serotonina (5-HT) jest indolowym neuroprzekaznikiem oraz czynnikiem troficznym w OUN. Synteza serotoniny zachodzi w cytoplazmie neuronów serotonergicznym. Największe skupiska neuronów syntetyzujących 5-HT znajdują się w pniu mózgu. Tworzą one 9 par jąder (B1.B9) w obrębie środkowego obszaru istoty szarej śródmózgowia, mostu i rdzenia przedłużonego (część dogłowa). Obecnie opisuje się najczęściej te grupy neuronów jako jądra szwu pośredniego i grzbietowe. Część neuronów 5-HT (grupa grzbietowa) znajduje się poza okolicą środkową (*raphe nuclei*) mózgu i zgrupowana jest w bocznych okolicach tworzących siatkowego, szczególnie w okolicy od grzbietowej do środkowej części wstęgi oraz grzbietowo od jąder szwu mostu. Niewielka liczba komórek zawierających 5-HT poprzez liczne zakończenia zstępujące i wstępujące unerwia rozległe obszary mózgu. Włókna wstępujące, wywodzące się głównie z jądra grzbietowego i pośredniego szwu, unerwiają praktycznie wszystkie regiony mózgu, w szczególności bogato unerwiony jest układ limbiczny, w którym serotonina jest znacznie rozpowszechniona praktycznie we wszystkich strukturach. Zmiany depresyjne w mózgu dotyczą głównie układu limbicznego. Jest to obszar zawiadujący emocjami, popędem seksualnym oraz odpowiedzią organizmu na stres. W odniesieniu do depresji najistotniejszymi częściami tego układu są: hipokamp, podwzgórze oraz ciało migdałowate. Poza udziałem w tworzeniu pamięci krótkotrwałej hipokamp przechowuje również przetworzone przez ciało migdałowate informacje o emocjach. Serotonina wywiera hamujący wpływ przez zwiększenie progów odpowiedzi nerwowej i jest zaangażowana w modulowaniu wielu funkcji mózgu. Neuroprzekaznik ten został odkryty ponad 50 lat temu i od tego czasu jest tematem intensywnych badań naukowych. 5-HT jest aminą biogenną, która jest syntetyzowana z tryptofanu, który należy do podstawowych aminokwasów w komórce. Droga biosyntezy serotoniny obejmuje dwa etapy enzymatyczne. Pierwszy etap polega na hydroksylowaniu L-tryptofanu do 5-hydroksy-L-tryptofanu (5-HTP) w wyniku działania hydroksylazy tryptofanowej. W drugim etapie 5-HTP ulega dekarboksylacji z wytworzeniem 5-HT, a enzymem biorącym udział w tej reakcji jest dekarboksylaza aromatycznych L-aminokwasów. Oba enzymy są niezbędne do przemiany tryptofanu w serotoninę, ale pierwszy etap reakcji jest uważany

za decydujący i ogranicza szybkość biosyntezy serotoniny (**rycina 1**).

Tylko niewielka część całkowitej serotoniny w naszym organizmie jest syntetyzowana w OUN. Ponieważ bariera krew-mózg (BBB) jest nieprzepuszczalna dla serotoniny, ilości serotoniny, które znajdują się w mózgu są wytwarzane w OUN w zależności od ilości dostępnego tryptofanu, który przechodzi przez barierę krew-mózg w wyniku działania niespecyficznego białkowego transportera tryptofanu. Oksydaza aminowa (MAO) i dehydrogenaza aldehydowa są odpowiedzialne za degradację serotoniny, odpowiednio na drodze oksydacyjnej deaminacji i utleniania, z wytworzeniem kwasu 5-hydroksyindoloocetowego (5-HIAA). Krążąca w układzie krwionośnym serotonina jest głównie metabolizowana w wątrobie, z wyjątkiem małej ilości, która ulega rozkładowi w śródbłonku naczyń włosowatych płuc. Kwas 5-HIAA z mózgu jest transportowany do obwodu, gdzie jest wydalany wraz z obwodowym 5-HIAA z moczem [6].

Układ serotonergiczny podlega samoregulacji za pośrednictwem autoreceptorów 5-HT_{1A} i 5-HT_{1B}. Autoreceptory 5-HT_{1A} znajdują się na ciałach i dendrytach neuronów serotonergicznycych, a obecność autoreceptorów 5-HT_{1B} wykazano na zakończeniach neuronów 5-HT. Potwierdzono także znaczenie receptorów 5-HT_{1D}, zlokalizowanych na ciałach, dendrytach i zakończeniach neuronów 5-HT, w regulacji uwalniania 5-HT w jądrach szwu. Aktywność elektryczna neuronów serotonergicznycych jest hamowana na skutek zjawiska hiperpolaryzacji błony komórkowej, występującego w wyniku działania serotoniny na autoreceptory znajdujące się na ciele i dendrytach neuronów 5-HT. W szczególności hiperpolaryzacja błony komórkowej w wyniku pobudzenia presynaptycznych receptorów 5-HT_{1A} i 5-HT_{1B} jest wynikiem wejścia do komórki jonów K⁺ oraz zmniejszenia wysokonapięciowego prądu wapniowego. Innym sposobem samoregulacji aktywności przekąźnictwa serotonergicznego jest wychwyt zwrotny serotoniny. Serotonina bezpośrednio po syntezie w neuronach serotonergicznycych jest pakowana do pęcherzyków synaptycznych. Pęcherzyki synaptyczne uwalniają swoją zawartość do synaps w odpowiedzi na bodźce depolaryzacyjne, a uwalniania serotonina wywołuje pre- i postsynaptyczną odpowiedź przez aktywację jednego lub wielu podtypów receptorów 5-HT w szczelinie synaptycznej. Następnie serotonina w aktywny sposób jest wychwytywana ze szczeliny synaptycznej przez swoiste transportery serotoninowe, zlokalizowane w błonie presynaptycznej zakończenia nerwowego. Transport serotoniny związany jest z kotransportem jonów sodu i chloru do wnętrza neuronu, natomiast transport jonu potasu na zewnątrz komórki towarzyszy powrotowi

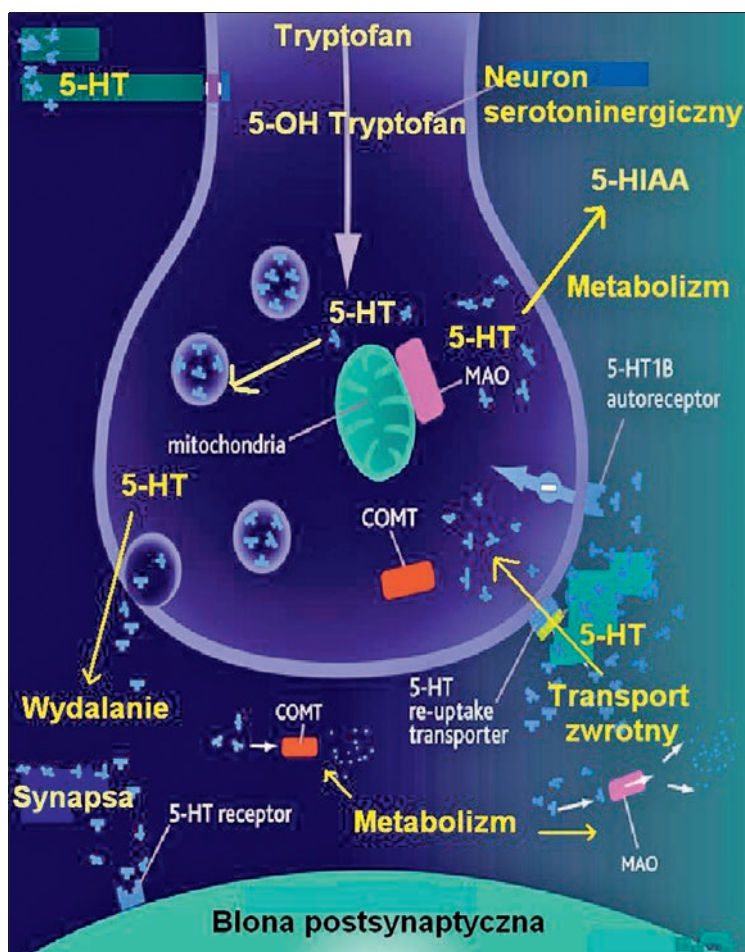


Rycina 1. Schemat biosyntezy serotoniny

transportera do formy aktywnej. Cząsteczki serotoniny zostają ponownie wychwycone przez transportery pęcherzykowe i zmagazynowane ponownie w pęcherzykach synaptycznych wewnątrz neuronu (**rycina 2**).

Obecnie wiemy, że serotonina odgrywa ważną rolę w rozmaitych procesach biologicznych, a duża liczba różnych receptorów 5-HT odzwierciedla złożony mechanizm działania serotoniny. Przyjmuje się, że praktycznie wszystkie regiony mózgu wykazują ekspresję różnorodnych receptorów dla serotoniny [7]. Według wielu naukowców receptory serotoninowe są uważane za najstarsze receptory monoaminergiczne, ponieważ według obecnych szacunków przyjmuje się, że powstały one z pierwotnych receptorów sprzężonych z białkiem G około 700–800 mln lat temu. Serotonergiczne neurony odgrywają kluczową rolę w modulacji, organizacji i koordynacji właściwych odpowiedzi na różnorodne bodźce docierające do różnych ośrodków OUN [8]. Wyniki badań sugerują, że funkcje układu 5-HT w depresji ulegają zaburzeniu. Skutkiem tych zaburzeń jest:

- 1) zmniejszone stężenia 5-HT w mózgu oraz zmniejszenie stężenia 5-HIAA w płynie mózgowo rdzeniowym;



Rycina 2. Serotonina otrzymywana z tryptofanu w neuronach 5-HT ulega magazynowaniu w pęcherzykach synaptycznych, z których pod wpływem impulsu jest uwalniana do szczeliny synaptycznej, z synapsy za pomocą transportera serotoniny przedostaje się z powrotem do neuronu presynaptycznego na zasadzie transportu zwrotnego, gdzie może być ponownie magazynowana w pęcherzykach synaptycznych lub metabolizowana do 5-HIAA. Również w szczeliny synaptycznej serotonina oprócz łączenia się do receptorów serotoniny podlega ciągłemu metabolizmowi za pomocą enzymów, które znajdują się w szczeliny synaptycznej, takich jak COMT i MAO

- zmiany aktywności zarówno presynaptycznych, jak i postsynaptycznych receptorów serotoniny w OUN.

Od chwili wykazania ważnych funkcji 5-HT jako neuroprzekaźnika w mózgu, trwają nadal badania nad wykorzystaniem 5-HT w terapii i nad jego rolą w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN). Nadal jesteśmy pewni zaangażowania różnych podtypów receptorów 5-HT w depresji, a mechanizm działania leków przeciwdepresyjnych, jest wciąż daleki do całkowitego wyjaśnienia. Badania wykazały, że mechanizm działania 5-HT w ośrodkowym układzie nerwowym jest bardzo skomplikowany, ponieważ neurotransmitter ten może wywierać swoje działanie na wiele sposobów w wyniku oddziaływania z różnymi typami receptorów. A wszystkie

te zależności są jeszcze bardziej skomplikowane z tego względu, że 5-HT może ulegać interakcji z innymi układami neurotransmiterów, takich jak układ dopaminergiczny, GABA-ergiczny i glutaminergiczny.

Praktycznie wszystkie stosowane leki przeciwdepresyjne, niezależnie od ich powinowactwa i wiązania do receptorów, powodują zwiększenie skuteczności przekazywania serotoniny w mózgu. Stosowane leki przeciwdepresyjne wykazują kilka różnych mechanizmów działania, obejmując zwiększenie czułości postsynaptycznych receptorów 5-HT_{1A} i 5-HT₂ oraz redukcję funkcji presynaptycznych i somatodendrytycznych autoreceptorów. Wynikiem wzmocnienia serotoniny w większości struktur limbicznych, takich jak jądro migdałowe i hipokamp jest redukcja neuronalnych pobudeń. Ponadto u pacjentów leczonych serotoniny lekami przeciwdepresyjnymi następuje szybkie wyczerpywanie 5-HT i może nastąpić nawrót objawów klinicznych. Na przykład Delgado i wsp. wykazali, że zmniejszanie dostępności tryptofanu, prekursora 5-HT, może wywoływać łagodne zaburzenie nastroju [9]. Zmniejszenie dostępności tryptofanu posiada również istotne klinicznie działanie i przemijające odwrócenie efektów leków antydepresyjnych u pacjentów leczonych z ciężką depresją.

Receptory serotoniny w depresji

Białkami odpowiedzialnymi za wiązanie serotoniny i przekazywanie sygnału, jaki niesie, są receptory 5-HT. Wykazują one duże spektrum zróżnicowania, co skutkuje dużą liczbą możliwości reakcji komórki (uruchomienia poszczególnych wewnątrzkomórkowych kaskad przekazywania sygnału) na wiązanie serotoniny w zależności od klasy receptora. Do chwili obecnej wyodrębniono 7 typów receptorów serotoniny z licznymi podtypami. Poszczególne typy tych receptorów różnią się między sobą dystrybucją w poszczególnych strukturach OUN, powinowactwem do serotoniny i syntetycznych ligandów tych receptorów, zarówno agonistów, jak i antagonistów, a także rolą fizjologiczną i behawioralnymi efektami ich pobudzenia. Należy dodać, że wszystkie typy receptorów 5-HT są receptorami sprzężonymi z białkiem G (GPCR) z wyjątkiem receptorów 5-HT₃, które są związane z funkcją kanałów jonowych. Receptory 5-HT wykazują podobny schemat budowy, na który składa się 7 transbłonowych α -helis, 3 łańcuchy zewnątrzblonowe i 3 wewnątrzblonowe, łączące domeny transbłonowe. Łańcuchy te pełnią istotną funkcję w modulacji aktywności receptorów 5-HT ze względu na występowanie miejsc potencjalnej fosforylacji lub N-glikozylacji, a także biorą

udział w interakcji z białkami G, N-koniec łańcucha znajduje się po stronie zewnątrzkomórkowej, a jego C-koniec po stronie wewnątrzkomórkowej [36]. Obecnie wyróżniamy następujące receptory: receptor 5-HT₁: sprzężony z białkami G_i/G_o, aktywacja tego receptora powoduje zmniejszenie wewnątrzkomórkowego stężenia cyklicznego adenozylotrifosforanu (cAMP), receptor 5-HT₂: sprzężony z białkami G_q/G₁₁, aktywacja powoduje zwiększenie wewnątrzkomórkowego poziomu trifosforanu inozytoli (IP₃) i diacyloglicerolu (DAG); wyróżniane są trzy podtypy: 5-HT_{2A}, 5-HT_{2B} i 5-HT_{2C}, receptor 5-HT₃: kanał sodowo-potasowy bramkowany ligandem, związanie ligandu indukuje depolaryzację błony komórkowej, receptor 5-HT₄: sprzężony z białkiem G_s, aktywacja powoduje zwiększenie wewnątrzkomórkowego poziomu cAMP, receptor 5-HT_{5A}: sprzężony z białkami G; aktywacja powoduje inhibicję cyklazy adenylowej (istnieje podtyp 5-HT_{5B}, jednak nie wykryto jej u ludzi), receptor 5-HT₇: efekty aktywacji identyczne jak dla receptora 5-HT₄.

Wydaje się, że stan receptorów 5-HT u pacjentów z depresją ulega pewnym zmianom. Niektóre specyficzne zmiany w receptorach 5-HT wykazały badania przy użyciu sond molekularnych, które wskazały na obniżenie gęstości postsynaptycznych receptorów 5-HT. Badania tkanek ofiar samobójstw (na skutek depresji) wskazują na spadek aktywności transportera 5-HT. Szczególnie ważnymi receptorami w depresji są receptory 5-HT_{1A}, które należą zarówno do receptorów presynaptycznych, jak i postsynaptycznych. Receptory presynaptyczne są zlokalizowane głównie na neuronach serotonergicznym jąderek szwu, tzw. autoreceptory somatodendryczne, natomiast receptory postsynaptyczne zlokalizowane są w obrębie synaps i poza nimi. [56]. Aktywacja receptorów 5-HT_{1A} w komórkach piramidowych i ziarnistych hipokampa, neuronach piramidowych kory czołowej i neuronach jąderek szwu powoduje aktywację poprzez białko Gi/o kanału potasowego, co wywołuje hiperpolaryzację błony komórkowej i zahamowanie aktywności neuronu. W neuronach hipokampa aktywacja tych receptorów poprzez białko G_i hamuje aktywację cyklazy adenylowej. Aktywacja obecnych na komórkach glejowych receptorów 5-HT_{1A} powoduje uczynnienie fosfolipazy C, co może z kolei powodować uwalnianie przez te komórki czynników wzrostowych dla neuronów serotonergicznym i sugeruje neurotroficzną rolę tych receptorów. [56]. Efekty przeciwlękowe i przeciwdepresyjne zgodnie z obecną wiedzą terapeutyczną depresji pojawiają się dopiero po dłuższym, tj. przewlekłym podawaniu agonistów, co tłumaczy się desensytyzacją autoreceptorów somatodendrycznych. Przyjmuje się, że postsynaptyczne

receptory 5-HT_{1A} hamują neuronalne pobudzenie, podczas gdy receptory postsynaptyczne 5-HT₂ zwiększają to pobudzenie. Te dwa podtypy receptorów współistnieją w hipokampie, w jądrze migdałowatym, niektórych wzgórzowych jądrach i korze mózgowej, wszystkie te obszary zaangażowane są w procesy związane z depresją. Efekty zmniejszenia neurotransmisji synaptycznej 5-HT w stanie chorobowym lub zwiększenia neurotransmisji synaptycznej 5-HT wpływają na nasilenie lub zahamowanie depresji [10].

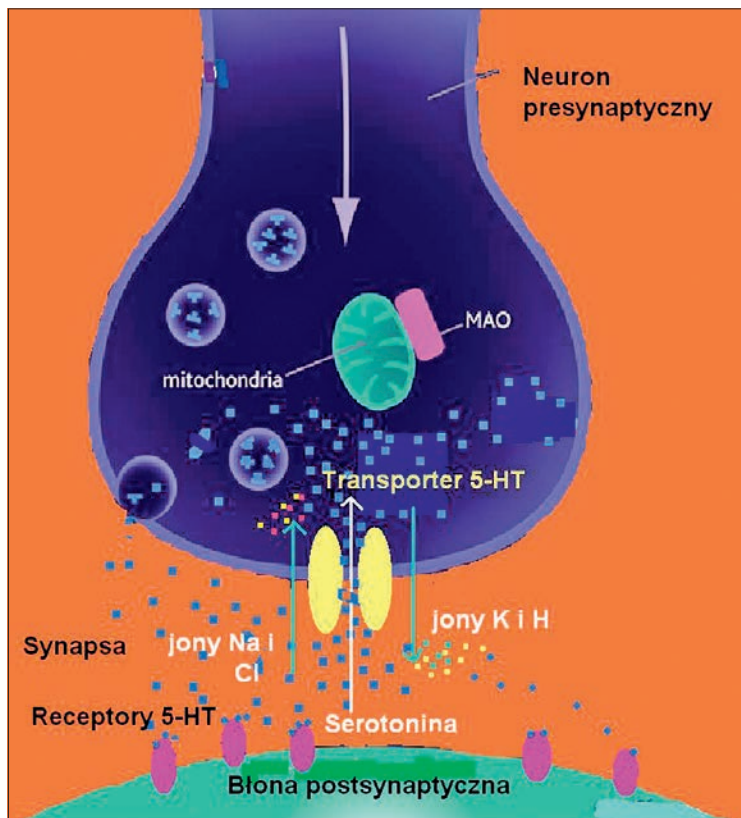
Mechanizm działania SSRI

Badania roli serotoniny w mechanizmach depresji doprowadziły do odkrycia szeregu potencjalnych celów dla nowych leków, celami tymi są: receptory serotoninowe (receptory 5-HT), enzymy metabolizujące i syntetyzujące serotoninę oraz miejsca jej wychwytu tzw. transportery serotoniny. Wszystkie te potencjalne cele terapeutyczne są zaangażowane w neurotransmisję serotonergiczną. Dokładny mechanizm działania terapeutycznego leków przeciwdepresyjnych nie został całkowicie zbadany. Istnieje jednak szereg doniesień na temat stymulującego wpływu leków przeciwdepresyjnych, w tym leków z grupy SSRI, na neurotransmisję serotonergiczną. Rzeczywistym impulsem na poparcie hipotezy o roli serotoniny w depresji było wykrycie wysokiej skuteczności klinicznej leków przeciwdepresyjnych, które selektywnie blokują wychwyt 5-HT, z nieznacznym wpływem na system noradrenergiczny, czyli leki typu SSRI. Lekami tego typu zainteresowano się w połowie lat 70. ubiegłego wieku. Odkrycie leków z grupy SSRI było wynikiem racjonalnych badań zmierzających do znalezienia leków, które byłyby bardziej skuteczne niż trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, hamujące nieselektywnie wychwyt zwrotny zarówno noradrenaliny (norepinefryny, NA) i serotoniny (5-HT) oraz które posiadałyby mniejszą toksyczność wobec OUN i układu krwionośnego (kardiotoksyczność). Mimo poprawy profilu skutków ubocznych, nie uważa się, aby leki z grupy SSRI były bardziej skuteczne klinicznie w terapii depresji niż jakiegokolwiek poprzednia grupa leków przeciwdepresyjnych [11]. Są one jednak uznawane za leki pierwszego rzutu w leczeniu od umiarkowanej do ciężkiej postaci depresji z uwagi na fakt, że leki SSRI są lepiej tolerowane i bezpieczniejsze w przypadku przedawkowania od innych klas leków przeciwdepresyjnych. Wszystkie leki z grupy SSRI wykazują zdolność selektywnego hamowania wychwytu zwrotnego serotoniny, na skutek blokowania aktywności serotoninowego transportera -SERT, z minimalnym wpływem na inne transportery i receptory. Jak wspomniano wcześniej, transporter

serotoniny (SERT) jest białkiem błony komórkowej, który selektywnie przenosi serotoninę w wyniku wychwyty zwrotnego do cytoplazmy komórki nerwowej. Serotoninowy transporter SERT posiada dwanaście domen transbłonowych i stanowi pierwszy etap w działaniu serotoniny na pozakomórkowe mechanizmy receptorowe. Transporter serotoniny należą do rodziny transporterów zależnych od jonów Na^+ / Cl^- , do których należą transportery dla noradrenaliny (NET), dopaminy (DET), glicyny i GABA. Serotonina wraz z jonami Na^+ i Cl^- jest transportowana do wnętrza neuronów, podczas gdy jony K^+ są transportowane na zewnątrz komórki. SERT jest punktem docelowym dla działania leków z grupy SSRI, ale również innych leków psychostymulujących, takich jak: kokaina i amfetamina [12]. Okazuje się, że transporter SERT wykazuje również aktywność transportera DET, przez co terapia SSRI zwiększa również poziom dopaminy w przestrzeni synaptycznej (**rycina 3**).

Leki z grupy SSRI selektywnie i silnie blokują transporter serotoniny – SERT, a przez blokowanie wychwyty zwrotnego 5-HT w presynaptycznych zakończeniach nerwowych powodują zwiększenie

zewnątrzkomórkowego stężenia 5-HT i jej większą dostępność w szczelinie synaptycznej. Zróżnicowane działanie serotoniny zachodzi za pośrednictwem wielu postsynaptycznych receptorów 5-HT, zlokalizowanych zarówno w ośrodkowym i obwodowym układzie nerwowym, jak również w wielu tkankach, w tym w jelitach, krwi i układzie krążenia. Poziomy pozakomórkowej i dostępnej w szczelinie synaptycznej serotoniny ulegają natychmiastowemu zwiększeniu w wyniku hamowania aktywności SERT. Wzrost stężenia 5-HT w szczelinie synaptycznej 5-HT powoduje dłuższy i silniejszy efekt działania 5-HT na receptory postsynaptyczne. Działanie to nie ogranicza się tylko do efektów postsynaptycznych, które występują w większym stopniu na powierzchni neuronów somatodendrytycznych niż na zakończeniach aksonów. Większe stężenie 5-HT w szczelinie synaptycznej może w tym obszarze aktywować presynaptyczne autoreceptory, co zmniejsza presynaptyczne uwalnianie serotoniny (5-HT). W ten sposób serotoninergiczna neurotransmisja po zastosowaniu SSRI na początku terapii ulega zahamowaniu na skutek aktywacji autoreceptorów 5-HT, które powodują zmniejszenie uwalniania 5-HT z zakończeń neuronalnych. Te okoliczności mają istotne znaczenie kliniczne w zakresie opóźnionego wystąpienia działania terapeutycznego SSRI, a połączone zastosowanie antagonistów autoreceptorów 5-HT (5-HT_{1A} i 5-HT_{1B}) i SSRI w terapii depresji powoduje przyspieszenie wystąpienia reakcji terapeutycznych SSRI. Po około 2–3 tygodniach przewlekłego leczenia lekami z grupy SSRI, autoreceptory ulegają desensytyzacji, a konsekwencją tych zmian jest redukcja procesów autohamowania, co powoduje zwiększone uwalnianie 5-HT z zakończeń nerwowych, a tym samym następuje wzmocnienie neurotransmisji serotoninergicznej, która leży u podstaw działania terapeutycznego leków SSRI. Badania wykazały, że SSRI mają niskie powinowactwo do klasy receptorów 5-HT_{1A} , jednak długotrwała terapia antydepresantami powoduje zmniejszenie wrażliwości tej klasy receptorów. Związane jest to ze wzrostem stężenia serotoniny w przestrzeni synaptycznej i próbą kompensacji tego zjawiska w celu zrównoważenia indukcji przekazywania sygnału w komórkach postsynaptycznych. Ta adaptacyjna desensytyzacja związana jest niewątpliwie z reorganizacją w mechanizmie ekspresji receptorów 5-HT_{1A} i wydaje się być w pewnej mierze odpowiedzialna za opóźnienie pomiędzy indukcją transmisji serotoninergicznej a faktyczną aktywnością antydepresyjną stosowanych związków. Ważnym wnioskiem obserwowanym w stosunku do presynaptycznych autoreceptorów 5-HT jest fakt, że długotrwałe podawanie antydepresantów, w tym SSRI, ma tendencję do zmniejszania reakcji z tych autoreceptorów, a więc doprowadza do



Rycina 3. Schemat działania SERT. Transporter serotoniny (SERT) należy do zależnych od jonów chlorkowych transporterów neuroprzekazników. SERT usuwa na zasadzie wychwyty zwrotnego cząsteczki serotoniny ze szczeliny synaptycznej. Wraz z serotoniną do neuronów presynaptycznych transportowane są jony Na^+ i Cl^- , natomiast do przestrzeni synaptycznej są uwalniane jony K^+ i H^+

wzrostu serotoninowego przekąźnictwa nerwowego w zakończeniach aksonów. To odczulanie autoreceptorów 5-HT wpływa na opóźniony czas reakcji działania SSRI. Odczulanie tych receptorów może przyczynić się do działania terapeutycznego SSRI oraz może przyczynić się do rozwoju tolerancji wobec skutków ubocznych SSRI. Profil farmakologiczny leków z grupy SSRI jest wynikiem opóźnienia odhamowania neurotransmisji 5-HT, prawdopodobnie we wszystkich szlakach 5-HT w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN). Efekty farmakodynamiczne leków z grupy SSRI w depresji są złożone. Choć SSRI szybko hamują wychwyt zwrotny 5-HT, maksymalne działania przeciwdepresyjne są obserwowane po kilku tygodniach przewlekłego leczenia, co wskazuje, że długotrwałe zmiany adaptacyjne są ważne dla skuteczności klinicznej tych leków. Wyniki różnych badań nie są zgodne ze sobą, a nawet obecnie wiele pytań pozostaje bez odpowiedzi.

Według sformułowanej teorii równowagi neuroprzekąźników w patomechanizmie depresji i chorób psychicznych istnieją trzy podstawowe neuroprzekąźniki, które pośredniczą w specyficznych mechanizmach patofizjologicznych związanych z depresją. Tymi neuroprzekąźnikami odpowiedzialnymi za pośredniczenie procesów związanych z niepokojem i depresją są: dopamina, noradrenalina i GABA. W sytuacji homeostazy mózg utrzymuje równowagę pomiędzy tymi neuroprzekąźnikami. Z powodu stresu, zaburzeń środowiska, rozregulowania chronobiologicznego czy innych słabo poznanych czynników, neurobiologiczna homeostaza zostaje zaburzona, a podawanie leków serotonergicznych służy teoretycznie do zrównoważenia tych zaburzeń i przywrócenia naturalnej homeostazy. Oczywiście działanie leków SSRI na układ serotonergiczny nie jest ograniczone tylko do hamowania wychwytu zwrotnego w miejscach transportowych na presynaptycznych zakończeniach. Oprócz desensytyzacji presynaptycznych autoreceptorów 5-HT SSRI wywołują zmiany w postsynaptycznych receptorach 5-HT. Postsynaptyczne receptory 5-HT₂ są zlokalizowane w hipokampie i korze i dostosowują się do przewlekłej aktywacji poprzez zmniejszenie wrażliwości i ilości w odpowiedzi na przewlekłe stosowanie SSRI.

Miejsce allosteryczne transportera serotoniny a działanie SSRI

Wchłanianie zwrotne serotoniny z przestrzeni synaptycznej do neuronów presynaptycznych jest zależne od gradientu jonów sodowych i chlorkowych, a za ten proces jest odpowiedzialny, jak wspomniano wcześniej, transporter SERT. Transporter ten odgrywa zasadniczą rolę w mechanizmie działania wielu leków przeciwdepresyjnych

i przeciwłękowych, a w szczególności selektywnych inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI), ale również trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych oraz leków przeciwdepresyjnych z grupy SNRI o podwójnym mechanizmie działania (hamujące wychwyt zwrotny serotoniny i noradrenaliny), takich jak wenlafaksyna. Badania ostatnich lat wykazały, że miejsce wiązania leków przeciwdepresyjnych do transportera serotoniny może wykazywać pewne zróżnicowanie. Transporter serotoniny posiada co najmniej dwa miejsca wiązania SSRI, jedno o wysokim powinowactwie, które odpowiada bezpośrednio za hamowanie transportera serotoniny, oraz drugie (allosteryczne) o niższym powinowactwie, które posiada własności modulowania powinowactwa leków przeciwdepresyjnych (oraz innych) do głównego miejsca wiązania. Obecność miejsca allosterycznego, obok transportera serotoniny wykazano również w odniesieniu do innych transporterów neuroprzekąźników monoaminowych, takich jak: dopamina i noradrenalina [10].

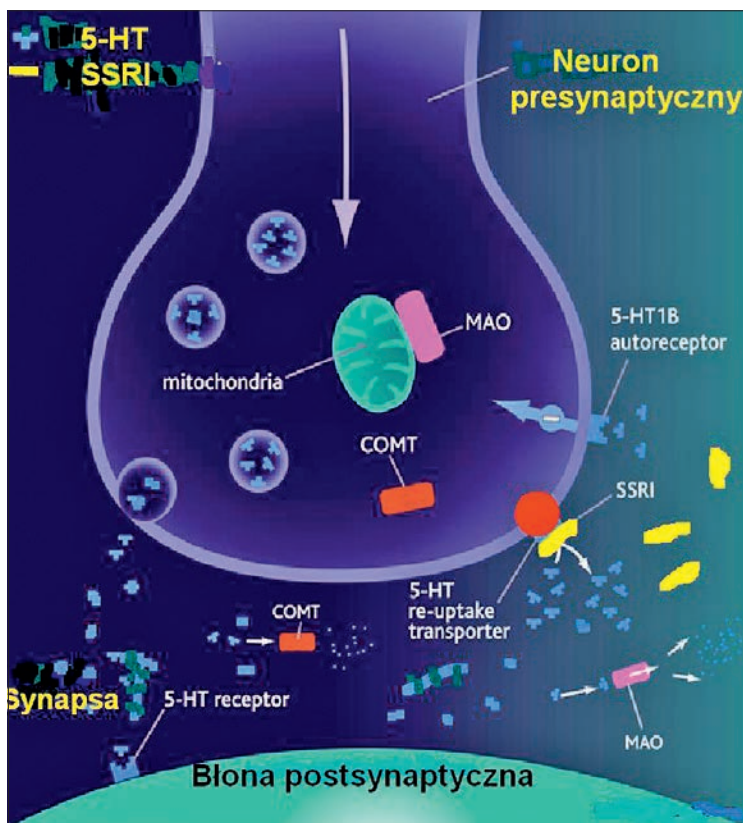
Escitalopram jest najnowszym lekiem z grupy SSRI, który jest czystym S-enancjomerem citalopramu. Lek ten wykazuje większe powinowactwo do miejsca allosterycznego transportera serotoniny, niż citalopram (który jest mieszaniną racemiczną lewo i prawo skrętnych enancjomerów) i pozostałe leki z grupy SSRI. Selektyny wpływ escitalopramu na transporter serotoniny skłonił niektórych badaczy do określania escitalopramu jako allosterycznego inhibitora wychwytu zwrotnego serotoniny (allosteric serotonin reuptake inhibitor-ASRI) oraz jako prekursora leków SSRI nowej generacji. Escitalopram poprzez wiązanie z miejscem allosterycznym zwiększa stabilność kompleksu lek-transporter (zmniejsza stałą dysocjacji) oraz swojego wiązania z pierwotnym miejscem hamującym transport serotoniny.

Terapia escitalopramem jest związana ze stosowaniem w medycynie leków, które stanowią mieszaniny racemiczne, a ich składnikami są dwa enancjomery. W wielu przypadkach oba enancjomery różnią się między sobą właściwościami farmakodynamicznymi i farmakokinetycznymi. Zastosowanie jednego z enancjomerów zamiast mieszaniny racemicznej może często wiązać się ze wzrostem

Istnieje kilka głównych klas leków przeciwdepresyjnych, takich jak: inhibitory oksydazy monoaminowej, selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI), selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (SNRI), związki trójkicykliczne i atypowe leki przeciwdepresyjne. Do tej pory nie ma kompleksowych hipotez dotyczących działania przeciwdepresyjnego stosowanych w terapii depresji leków. Molekularnym celem działania SSRI jest transporter serotoniny, którego blokowanie powoduje hamowanie wychwytu zwrotnego 5-HT w szczelinie synaptycznej. Lek z grupy SSRI: fluoksetyna, fluoksamina, paroksetyna, sertralina i citalopram i escitalopram różnią się profilem farmakologicznym, który skutkuje różną skutecznością lub różnym profilem efektów ubocznych dla poszczególnych pacjentów.

skuteczności i zmniejszeniem objawów ubocznych. Przykładem takiej właśnie terapii jest wprowadzony do terapii psychiatrycznej escitalopram, który jest S-enancjomerem używanego citalopramu, a ten z kolei stanowi mieszaninę racemiczną (w proporcji 1:1) dwóch enancjomerów S- i R-citalopramu. Badania wykazały, że oba enancjomery citalopramu różnią się znacznie między sobą właściwościami farmakologicznymi. Efekt przeciwdepresyjny citalopramu związany jest jedynie z obecnością enancjomeru S-citalopramu. R-citalopram około 150 razy słabiej hamuje wychwyt zwrotny serotoniny w synapsach (szczura) w porównaniu z escitalopramem (S-citalopram), a w hodowlach komórek ludzkich około 27-krotnie. W farmakologicznych modelach zwierzęcych depresji, escitalopram wykazuje działanie przeciwdepresyjne i przeciwlękowe natomiast R-citalopram jest tych działań pozbawiony [22]. Prawoskrętny stereoisomer citalopramu R-citalopram nie wykazuje istotnego powinowactwa do

miejsca pierwotnego. Wiąże się jedynie z miejscem allosterycznym, ale jego działanie stabilizujące na wiązanie escitalopramu z miejscem pierwotnym jest zdecydowanie słabsze. W związku z tym przyjmuje się, że w mieszaninie racemicznej R-citalopram zmniejsza efekt działania farmakologicznego escitalopramu. Częściowym potwierdzeniem tej hipotezy są wyniki porównawczych badań klinicznych skuteczności escitalopramu i citalopramu. Wykazano, że ta sama dawka escitalopramu zawarta w postaci racemicznej (citalopram) wykazuje słabszy efekt niż sam escitalopram, późniejszy początek działania, słabszy efekt po 2-4 tygodniach, szczególnie w depresji o znacznym nasileniu. Zatem escitalopram poza działaniem na pierwotne miejsce transportera serotoniny zwiększa efekt, wiążąc się z miejscem allosterycznym. Wprowadzenie tego leku do terapii może stanowić początek nowej grupy leków, które w wyniku modulacji miejsca allosterycznego wpływają na transport serotoniny i poprawiają efekt terapeutyczny (rycina 4).



Rycina 4. Depresja jest związana z obniżonymi poziomami monoamin w mózgu, takich jak 5-HT. Selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego 5-HT, takie jak SSRI powodują wzrost stężenia 5-HT w szczeliny synaptycznej przez wiązanie transportera wychwytu zwrotnego 5-HT, zapobiegając ponownemu wychwytowi zwrotnemu i następnie degradacji 5-HT. Ta blokada wychwytu prowadzi do akumulacji 5-HT w szczeliny synaptycznej. To działanie SSRI jest w stanie przyczynić się do zmniejszenia objawów depresji. W obecności SSRI małe ilości 5-HT w dalszym ciągu ulegają degradacji w szczeliny synaptycznej za pomocą enzymów, takich jak: MAO czy COMT

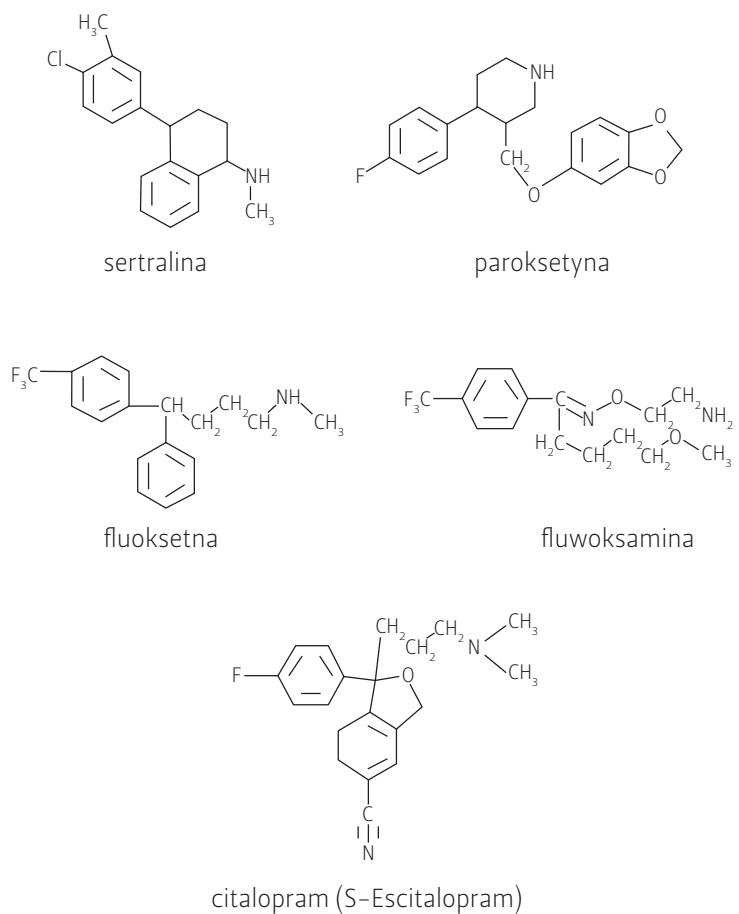
Skuteczność działania SSRI

Stosowane w terapii leki z grupy SSRI, takie jak: citalopram, escitalopram, fluoksetyna, fluoksamina, paroksetyna i sertralina, różnią się między sobą selektywnością wiązania transportera SERT oraz właściwościami farmakokinetycznymi, ale mają podobną skuteczność przeciwdepresyjną, podobny mechanizm działania i podobny profil efektów ubocznych. Wszystkie leki z grupy SSRI są silnymi inhibitorami wychwytu zwrotnego 5-HT *in vitro* oraz *in vivo*. Istotną właściwością tych związków jest wykazywanie minimalnego powinowactwa do receptorów cholinergicznym, α -adrenergicznymi, histaminowymi, dopaminergicznymi (DA), GABA-ergicznymi i (oprócz paroksetyny) do receptorów muskarynowych. Leki z grupy SSRI ze względu na selektywność działania wobec transportera wychwytu zwrotnego 5-HT nie posiadają poważnych skutków ubocznych związanych z działaniem innych leków przeciwdepresyjnych, takich jak: powodowanie zaburzeń mięśnia sercowego, działań uspokajających czy antycholinergicznymi. Jednak niektóre z nich mogą posiadać pewne działania swoiste dla danej cząsteczki, np. powinowactwo do receptorów σ_1 , fluoksaminy, antycholinergiczne i noradrenergiczne właściwości paroksetyny, pewne skutki aktywacji receptorów 5-HT_{2C} przez fluoksetynę, aktywacja dopaminy przez sertralinę i fluoksetynę czy histaminergiczne powinowactwo citalopramu. Leki z grupy SSRI są również przepisywane w terapii różnych chorób innych niż depresja, takich jak: zaburzenie obsesyjno-kompulsyjne (OCD), bulimia, alkoholizm, zespoły bólowe oraz zaburzenia lękowe [17].

Złożony charakter interakcji między systemami neuroprzekazników może ograniczyć dokładne przewidywania dotyczące skutecznej terapii objawów depresyjnych danego pacjenta na podstawie mechanizmu działania SSRI. Sugeruje się, że leki przeciwdepresyjne o charakterze serotonergicznno-noradrenergicznym, takie jak SNRI (selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego noradrenaliny i serotoniny) wykazują skuteczność terapeutyczną wobec pacjentów posiadających połączone objawy depresji dotyczące układu 5-HT i NE. Natomiast leki przeciwdepresyjne, które są selektywnie ukierunkowane na system 5-HT (SSRI), mogą być bardziej skuteczne w leczeniu pacjentów z objawami depresji o profilu 5-HT. Leki z grupy SSRI mogą być szczególnie użyteczne w terapii objawów dotyczących ogólnego niepokoju, drażliwości i agresywności. Natomiast leki wpływające na neurotransmisję noradrenergiczną są bardziej efektywne w terapii związanej z symptomami braku motywacji, utratą zainteresowania [18, 19]. Pacjenci z upośledzeniem psychoruchowym związanym z depresją wykazują tendencję do lepszego reagowania na noradrenergiczne leki przeciwdepresyjne w porównaniu do leków serotonergicznych [19]. Ponadto istniejące dowody sugerują, że pacjenci z objawami ciężkiej depresji lub melancholii przychylniej reagują na leczenie lekami przeciwdepresyjnymi, które wykazują aktywność noradrenergiczną (SNRI) niż lekami z grupy SSRI [20]. Oprócz ewentualnej różnicy w skuteczności leczenia objawów psychologicznych symptomów depresji, leki o podwójnym i jednostronnym mechanizmie działania mogą również różnić się w zdolności do łagodzenia objawów fizycznych związanych z depresją [21] (rycina 5).

SSRI w terapii bólu

Neurobiologia uśmierzenia bólu jest złożona, a odnośnie do leków przeciwdepresyjnych pozostaje nadal niejasna. Istnieją liczne dowody wskazujące na przeciwbólową aktywność leków przeciwdepresyjnych, zwłaszcza tych, które działają poprzez szlaki noradrenergiczne i serotonergiczne, np. SSRI i SNRI, ale dokładny mechanizm ich działania przeciwbólowego pozostaje nadal niewyjaśniony [22, 23]. Sugeruje się, że serotonergiczne i noradrenergiczne projekcje z pnia mózgu są zaangażowane w rdzeniowych szlakach w modulowaniu bolesnych objawów fizycznych, a zaburzenia tych szlaków, które są powodem depresji, mogą również prowadzić do zwiększenia percepcji symptomów bólowych [25]. W badaniach doświadczalnych na zwierzętach próbowano rozpoznać specyficzne receptory, które mogą być zaangażowane w mechanizmy przeciwbólowe leków przeciwdepresyjnych, ale uzyskane wyniki nie są jednoznaczne. Wyniki



Rycina 5. Wzory chemiczne SSRI stosowanych w terapii

badania sugerują, że receptory $\alpha 1$ -adrenergiczne oraz serotonergiczne 5-HT₂ i 5-HT₃ są zaangażowane w ten mechanizm działania leków przeciwdepresyjnych, podczas gdy receptory $\alpha 2$ -adrenergiczne i receptory 5-HT_{1A} są zaangażowane w stopniu minimalnym. Niedawne badania wykazują natomiast, że receptory $\alpha 2$ -adrenergicznych są również zaangażowane w mechanizm działania przeciwbólowego tych leków. Dowodem na to jest istniejąca skuteczność klonidyny, agonisty receptora $\alpha 2$, w łagodzeniu bólu neuropatycznego i bólu nowotworowego [26]. Inne wyniki badań sugerują, że receptory 5-HT_{1A} i 5-HT₃ mogą być zaangażowane podczas indukcji bólu. Zatem, chociaż konkretne mechanizmy nie zostały potwierdzone, wiele dowodów z badań wspiera rolę 5-HT oraz NE w modyfikowaniu percepcji bólu [27].

Leki przeciwdepresyjne należą do najbardziej intensywnie badanych leków pod względem ich zastosowania w terapii bólu przewlekłego i bólu neuropatycznego. Kilku członków tricyklicznych leków przeciwdepresyjnych (TLPD), takich jak: amitrypylina, nortrypylina, imipramina znalazły z powodzeniem zastosowanie w terapii bolesnych stanów, w tym: przewlekłego bólu neuropatycznego,

Leki przeciwdepresyjne o selektywnym wpływie hamującym na proces wychwyty zwrotnego serotoniny (selective serotonin reuptake inhibitors, SSRI) należą obecnie do najważniejszej grupy leków przeciwdepresyjnych. Do klasycznych leków należą leki trójpierścieniowe TLPD oraz inhibitory MAO (monoaminooksydazy). Stosunkowo selektywny wpływ na wychwyt 5-HT wykazuje dawniejszy lek chlorimipramia (klomipramina z grupy TLPD), natomiast większy stopień selektywności wykazują leki należące do grupy SSRI. Działanie SSRI, podobnie jak w przypadku leków klasycznych następuje z pewnym opóźnieniem, około 2–3 tyg. Mechanizm działania SSRI wiąże się z desensytyzacją autoreceptorów serotoninerгіcznych, co powoduje nasilenie funkcji układu serotoninerгіcznego (5-HT). Inhibitory wychwyty 5-HT stosuje się w leczeniu depresji, a siła działania tych leków jest zbliżona do przeciwdepresyjnych leków trójpierścieniowych TLPD. Leki z grupy SSRI wykazują mniej działań niepożądanych i są stosowane, gdy występują przeciwwskazania do stosowania leków trójpierścieniowych lub w wypadku pojawienia się lekooporności.

półpaśca, fibromialgi, bólu głowy i polineuropatii [28–32]. Ponieważ wenlafaksyna, należąca do grupy SNRI, podobnie jak TLPD, hamuje wychwyt zwrotny 5-HT i NE, uzasadnione jest oczekiwanie, że będzie powodować podobne działanie przeciwbólowe. W badaniach wykazano, że istotnie wenlafaksyna wykazuje działanie przeciwbólowe na modelach zwierzęcych oraz u ludzi [33]. W badaniach klinicznych wykazano również skuteczność wenlafaksyny w zapobieganiu migrenowych bólów głowy oraz w łagodzeniu bólów obwodowych w neuropatii cukrzycowej, bolesnej polineuropatii i bólu neuropatycznego podczas nowotworów np. piersi, fibromialgi, neuropatycznych bólów pleców [34]. Dane kliniczne wykazują, że terapia wenlafaksyną była znacznie skuteczniejsza niż leczenie lekami z grupy SSRI, w redukcji bolesnych dolegliwości fizycznych związanych z depresją, np. ogólnego bólu pleców, bólu barku, bólu kręgosłupa, bólu głowy, bólu mięśni, zmęczenia i uczucia ciężkości kończyn [34]. Stosowanie leków przeciwdepresyjnych SSRI do leczenia przewlekłego bólu zostało zbadane w mniejszym stopniu i wyniki skuteczności leków SSRI w znoszeniu bólu są nieco rozbieżne. W niektórych badaniach klinicznych wykazano, że SSRI mogą powodować ulgę w bólu podobną przy stosowaniu amitryptyliny u pacjentów z bólami mięśniowymi i mogą być użyteczne w leczeniu takich stanów bólowych, jak fibromialgia czy przewlekłe bóle głowy. Istnieją również dane wskazujące, że paroksetyna i citalopram mogą być skuteczne w leczeniu bólów w neuropatii cukrzycowej [35, 36]. Badania eksperymentalne na zwierzętach zasugerowały również, że w działaniach przeciwbólowych fluoksetyny pośredni udział bierze nie tylko neurotransmisja serotoninerгіczna, ale również modulacja centralnych szlaków opioidowych. Wyniki badań wykazują, że leki przeciwdepresyjne o podwójnym mechanizmie działania, takie jak: TLPD, SNRI są bardziej skuteczne w terapii fizycznych objawów depresji w porównaniu z lekami z grupy SSRI [37].

Plastyczność neuronalna i synaptyczna

Mimo że hamujące działania SSRI oraz innych leków przeciwdepresyjnych na wychwyt zwrotny neuroprzekaźników czy aktywność oksydazy monoaminowej są natychmiastowe, to ich skuteczność kliniczna wymaga przynajmniej kilkutygodniowej terapii. Występowanie tego opóźnienia w odpowiedzi na leczenie doprowadziło do poglądu, że w tym czasie następuje adaptacja czynności mózgu, a nie tylko podwyższenie synaptycznych poziomów noradrenaliny i serotoniny, na których opierają się działania terapeutycznego leków przeciwdepresyjnych, w tym również SSRI. Zatem cel obecnych badań mechanizmów przeciwdepresyjnych przesunął się od bezpośrednich skutków leków przeciwdepresyjnych do efektów, które rozwijają się wolniej. Podczas gdy synapsy monoaminowe są nadal uważane za najważniejszy cel działania leków przeciwdepresyjnych, to obecnie więcej uwagi poświęca się neuronom docelowym, w których powstają przewlekłe zmiany w systemach transdukcji sygnału i ekspresji genów. Zmiany te nazywamy plastycznością synaptyczną i neuronalną, a mechanizmy tych zmian są pomocne w zdolnościach adaptacyjnych ludzkiego mózgu. W przypadku długoterminowego stymulowania neuronów impulsami o odpowiednim natężeniu mogą następować zmiany neuronalne w funkcji zakończeń dendrytycznych, przebudowie synaptycznej, wzroście ilości aksonów, wydłużaniu neurytów, synaptogenezy, a nawet neurogenezy [38]. Ta stymulacja może być rezultatem bodźców środowiskowych lub działania leków przeciwdepresyjnych. Przez wiele lat badania w psychiatrii skupiały się na synaptycznych efektach farmakologicznych, zwłaszcza na wpływie leków na obrót neuroprzekaźników i aktywność receptorów, pomijając zdolności adaptacyjne mózgu [38]. Opierając się na najnowszych postępkach w neurobiologii molekularnej, traktuje się ostre i przewlekłe skutki działania leków w kontekście funkcjonalnym. Znaczna poprawa w zakresie objawów depresyjnych występuje tylko wtedy, gdy leki są przyjmowane w odpowiedniej dawce i przy odpowiedniej częstotliwości i długości terapii. Leki przeciwdepresyjne powodują wzrost synaptycznych poziomów serotoniny, noradrenaliny lub dopaminy, co może być rozumiane jako inicjowanie długoterminowych zmian w funkcji neuronów, czyli zmian w plastyczności neuronalnej. Jest to adaptacyjna odpowiedź układu nerwowego na powtarzające się zaburzenia mediowane za pośrednictwem leków przeciwdepresyjnych, których te zmiany są oczywiście pierwszym celem terapeutycznym. Dostosowania te są zakorzenione w homeostatycznych mechanizmach, które

istnieją prawdopodobnie, aby umożliwić komórkom utrzymanie prawidłowej równowagi w obliczu zmian w środowisku wewnętrznym i zewnętrznym. Przewlekłe podawanie leków SSRI stwarza zakłócenia w funkcji neuroprzekazników, które mogą przekroczyć wytrzymałość i czas przebiegu prawie wszelkich naturalnych bodźców. Efektem tych typów zaburzeń lub powtarzanych wydarzeń jest wykorzystanie mechanizmów homeostazy w obrębie neuronów do tworzenia w ten sposób nowych adaptacji, które prowadzą do znacznych i długotrwałych zmian w funkcjach neuronów. Takie dostosowania mogą być zarówno pod względem ilościowym, które wiążą się z prostym w górę lub zahamowaniu sygnalizacji przez dany szlak, w odpowiedzi na pewne bodźce i również jakościowym, jak dostosowanie prowadzące do przebudowy synaps lub zmiany w odpowiedzi mózgu nie tylko wobec inicjowania stymulacji, ale również wobec innych bodźców. Takie zmiany jakościowe mogą być zaangażowane w długoterminowe działania leków z grupy SSRI [39].

Wpływ SSRI na plastyczność neuronalną

Należy podkreślić, że koncepcje patogenetyczne i terapeutyczne zaburzeń depresyjnych przeszły w ostatniej dekadzie dużą ewolucję – od zaburzeń neuroprzekaznictwa synaptycznego w OUN do zaburzeń plastyczności neuronalnej. Pojęcie plastyczności neuronalna można zdefiniować jako procesy związane ze zdolnościami mózgu do adaptacji czynnościowej i strukturalnej pod wpływem bodźców zewnętrznych i wewnętrznych. Drogę neurobiologiczną od neuroprzekaznictwa do plastyczności neuronalnej można również wykazać na poziomie komórkowym: neuroprzekaznik, działając na receptor, uruchamia procesy sygnalizacji wewnątrzkomórkowej doprowadzające do transkrypcji genów i, w konsekwencji, do ekspresji genów związanych z plastycznością neuronalną [40]. Pod koniec ubiegłego wieku zaproponowano tzw. molekularną i komórkową teorię depresji. W myśl tej teorii w patogenezie depresji istotną rolę odgrywają zaburzenia procesów plastyczności neuronalnej w OUN, takie jak: atrofia komórek hipokampa, zmniejszenie ekspresji hormonów neurotropowych oraz osłabienie neurogenezy, występujące pod wpływem czynników stresowych u osób z predyspozycją genetyczną. Sugeruje się, że depresja jako choroba może polegać głównie na hamowaniu procesu neurogenezy w hipokampie. Hipotezy te spowodowały stopniową metamorfozę poglądów na dominujący mechanizm terapeutycznego działania leków przeciwdepresyjnych, w tym również leków z grupy SSRI, których działanie ma głównie polegać na

przywróceniu prawidłowych procesów neuroplastyczności [40].

Korzystne działanie leków przeciwdepresyjnych, w tym również SSRI, na plastyczność neuronalną obejmuje szereg zjawisk, takich jak m.in.: zapobieganie toksycznemu działaniu hiperkortyzolemii na komórki hipokampa, powodowanie wzrostu ekspresji czynników neurotrofowych oraz regenerację neurogenezy zahamowanej poprzez czynniki stresowe. W latach 90. wykazano, że hipokamp jest strukturą mózgową niezwykle wrażliwą na działanie czynników stresowych. Ze względu na znaczną liczbę receptorów dla hormonów steroidowych hipokamp spełnia istotną rolę w regulacji czynności osi podwzgórze-przysadka-nadnercza (PPN), zwaną również osią stresu. Istotnym elementem reakcji stresowej jest zwiększenie stężenia glikokortykoidów. Najnowsze badania wykazują, że zmiany strukturalne występują w odpowiedzi na stres, a także u pacjentów z zaburzeniami nastroju. Co więcej, badania wskazują, że te zmiany strukturalne są odwracalne po podaniu leków przeciwdepresyjnych [40]. W badaniach wykazano, że długotrwałe działanie wysokich stężeń hormonów steroidowych, tzw. neuroaktywnych steroidów, których wzrost jest następstwem przewlekłego stresu, może doprowadzać do zaniku (atrofii) neuronów piramidowych z obszaru CA3 hipokampa oraz zmniejszeniu liczby i długości zakończeń dendrytycznych. Ponadto, ekspozycja na stres zmniejsza proliferację komórek w zakręcie zębatym hipokampa, a badania obrazowe mózgu wykazują, że objętość hipokampa u pacjentów z depresją ulega zmniejszeniu. Istnieją również dowody na apoptozę komórek w korze czołowej u pacjentów z depresją. Przewlekłe pobudzenie osi PPN, charakterystyczne dla długotrwałej reakcji stresowej, występuje w depresji. W mechanizmie działania przeciwdepresyjnego istotną rolę jest zapobieganie lub odwracanie atrofii neuronów hipokampa przez leki przeciwdepresyjne, na skutek regulacji aktywności osi stresu, m.in. przez zmniejszenie hiperkortyzolemii i zapobieganie jej toksycznemu działaniu na neurony hipokampa. Liczne dane wskazują, że przewlekłe podawanie leków przeciwdepresyjnych można zapobiec zanikowi neuronów przez blokowanie apoptozy komórek indukowanej stresem [41].

Pierwszym lekiem przeciwdepresyjnym, w stosunku do którego wykazano korzystne działanie na procesy plastyczności neuronalnej hipokampa, była tianeptyna. Skuteczność przeciwdepresyjną i przeciwłękową tianeptyny jest podobna do skuteczności leków z grupy selektywnych inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI). Mechanizm przeciwdepresyjnego działania tianeptyny był trudny do wyjaśnienia w kategoriach

Trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne hamują wychwyt zwrotny 5-HT, noradrenaliny i dopaminy nawet w takich miejscach, jak: receptory histaminowe, adrenergiczne, muskarynowe i dopaminergiczne. Leki z tej grupy posiadają indywidualne różnice w profilach powinowactwa do powyższych receptorów. Większość leków z grupy SSRI nie hamuje receptorów histaminergicznych lub adrenergicznych na istotnych poziomach klinicznych. Aktywność wobec receptorów muskarynowych jest minimalna dla fluoksetyny, fluoksaminy, citalopramu i sertraliny, jedynie paroksetyna posiada pewną aktywność wobec receptora muskarynowego, a zatem wykazuje potencjał dla zwiększania antycholinergicznych skutków ubocznych po jej zastosowaniu. Te różnice w powinowactwie do receptorów wyjaśniają mniejsze skutki uboczne w stosowaniu leków SSRI w porównaniu z lekami TCA. Wykazano również, że TCA posiadają również mniejszą wrażliwość wobec receptorów 5-HT_{1A}. Jednak właściwość ta dotyczy głównie receptorów postsynaptycznych, a nie dotyczy autoreceptorów. Różnica w oddziaływaniu na poziomie receptora może wyjaśniać, dlaczego niektórzy pacjenci reagują bardziej, a inni mniej wobec jednej z klas środków przeciwdepresyjnych.

wplywu na neuroprzeżywalność synaptyczną, ponieważ w badaniach farmakologicznych wykazano, że lek ten powoduje nasilenie wychwytu zwrotnego serotoniny i zmniejsza ilość tego neuroprzeżywalnika w przestrzeni synaptycznej. Już na początku lat 90. stwierdzono, że u zwierząt laboratoryjnych tianeptyna zapobiega i odwraca atrofię neuronów piramidowych C3 w hipokampie występującą pod wpływem stresu lub stosowania kotrykoidów [40]. W ostatnim czasie uważa się, że działanie to stanowi główny mechanizm odpowiedzialny za przeciwdepresyjny efekt tianeptyny. Ostatnie lata przyniosły wiele dowodów wskazujących, że większość leków przeciwdepresyjnych, na zasadzie różnych mechanizmów, wywiera regulacyjne działanie na aktywność osi PPN. Regulacja działalności tej osi może w konsekwencji zapobiegać toksycznemu działaniu hiperkortyzolemii na komórki hipokampa, co może powodować jego atrofię. Potwierdzeniem tego mogą być wyniki badań klinicznych, w których stwierdzono, że zmniejszenie objętości hipokampa wykazywało korelację z długością trwania depresji, która była leczona lekami przeciwdepresyjnymi [40, 42].

Wpływ SSRI na uwalnianie neurotrofin

Ważnymi związkami, które stymulują prawidłowy rozwój i dojrzewanie neuronów są czynniki neurotroficzne, włączając w to neurotroficzny czynnik pochodzący z mózgu (BDNF), czynnik wzrostu nerwów oraz neurotrofowy czynnik 3. Wiadomo, że czynniki neurotroficzne ulegają ekspresji w dorosłym mózgu oraz że wpływają na przeżycie i funkcjonowanie dojrzałych neuronów. Wśród czynników neurotrofowych największe zainteresowanie wzbudza obecnie czynnik neurotrofowy pochodzenia mózgowego (*brain-derived neurotrophic factor*, BDNF). Neurotrofina ta ma wpływ na rozwój neuronów serotoninergicznych, noradrenergicznych i dopaminergicznych. BDNF

odgrywa również ważną rolę w mechanizmach plastyczności neuronalnej związanej z procesami uczenia się i pamięci. W badaniach eksperymentalnych stwierdzono, że BDNF na zwierzęcych modelach depresji wykazuje działanie przeciwdepresyjne. Wykazano również, że SSRI i inne leki przeciwdepresyjne powodują zwiększenie ekspresji BDNF w mózgu szczura. Również w badaniach klinicznych wykazano, że stosowanie leków przeciwdepresyjnych klasy SSRI powoduje wzrost stężenia BDNF w surowicy krwi. W badaniach *post mortem* stwierdzono, że immunoreaktywność BDNF w tkance hipokampa jest istotnie wyższa u chorych na depresję otrzymujących leki przeciwdepresyjne, w porównaniu z pacjentami, którzy takich leków nie otrzymywali [43]. W tym kontekście wykazano, że neurogenезa może odbywać się w dorosłym mózgu, a ekspresja BDNF w hipokampie jest obniżana w okresie narażenia na stres. Jest możliwe, że obniżenie ekspresji BDNF może przyczynić się do zaniku neuronów i zmniejszenia neurogenезy w hipokampie i korze czołowej pacjentów z depresją. Przewlekłe podawanie leków przeciwdepresyjnych SSRI zwiększa ekspresję BDNF w hipokampie i korze czołowej, a więc sprzyja neurogenезie i cofa niekorzystne efekty występujące podczas depresji. Indukcję ekspresji BDNF w hipokampie obserwowano po różnych lekach przeciwdepresyjnych, ale nie po zastosowaniu leków psychotropowych, a długotrwałe stosowanie leków przeciwdepresyjnych hamuje wywołaną stresem indukcję spadku ekspresji BDNF. Możliwe, że wzrost uwalniania BDNF przyczynia się do działania terapeutycznego antydepresantów. Na modelu zwierzęcym przewlekły wlew BDNF do śródmózgowia powoduje działanie przeciwdepresyjne. Wiele konkretnych danych wskazuje na adaptacyjną odpowiedź mózgu wobec przewlekłego stosowania leków przeciwdepresyjnych. Wydaje się, że leki przeciwdepresyjne, takie jak SSRI mogą przywracać prawidłową neurogenезę uprzednio zahamowaną przez ekspozycję na sytuacje stresowe [44].

SSRI a mechanizm zespołu odstawienia

Od ostatnich kilkunastu lat w literaturze medycznej pojawiają się doniesienia dotyczące objawów niepożądanych występujących po przerwaniu leczenia inhibitorami wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI). W przeciwieństwie do innych leków przeciwdepresyjnych z grupy TLPD i MAOI, symptomy związane z odstawieniem leków z grupy SSRI są najczęściej łagodne i szybko przemijające. Opisano występowanie takich objawów po odstawieniu wszystkich stosowanych aktualnie leków z grupy SSRI, tj. citalopramu, fluoksetyny,

fluoksaminy, paroksetyny, sertraliny. Mechanizmy biologiczne związane z powstawaniem zespołu odstawienia są związane ze sposobem działania leków serotonergicznymi. Jak wcześniej przedstawiono, podstawowym mechanizmem działania SSRI jest blokowanie wychwytu zwrotnego serotoniny przez presynaptyczne zakończenie nerwowe. Poszczególne leki z grupy SSRI różnią się między sobą siłą blokowania wychwytu zwrotnego serotoniny oraz selektywnością działania. Podczas długotrwałego podawania leków z grupy SSRI autoreceptory i postsynaptyczne receptory serotonergiczne są poddawane wysokim stężeniom serotoniny. Może to prowadzić do kompensacyjnego zmniejszenia wrażliwości receptorów na serotoninę, tzw. regulacja w dół (*down-regulation*). Po przerwaniu terapii i odstawieniu leków z grupy SSRI stężenie tego neurotransmitera (serotoniny) w otoczeniu receptorów ulega obniżeniu nagle lub powoli, w zależności od tempa odstawiania i okresu półtrwania odstawanego leku, co może być przyczyną względnego niedoboru serotoniny w obrębie synapsy (trwającego od 48 godzin do 10 dni). Zmiany te w układzie serotonergicznym, zwłaszcza zmniejszenie wrażliwości receptorów, mogą korelować z występowaniem reakcji odstawienia. Przerwanie leczenia SSRI może także powodować wtórne zaburzenia w innych układach neuroprzebiegowych, takich jak: układ dopaminergiczny, noradrenergiczny i GABA-ergiczny, które są odpowiedzialne za wystąpienie części objawów. Przykładem są objawy pozapiramidowe opisywane w następstwie ostawienia fluoksetyny, które są związane z powodowaną przez serotoninę blokadą transmisji dopaminergicznej [45].

Leki z grupy SSRI mogą również powodować skutki uboczne, które są uciążliwe dla pacjentów, takie jak: lęk, zaburzenia snu, zaburzenia seksualne i zaburzenia żołądkowo-jelitowe. Za te zaburzenia obwinia się aktywację przez te związki receptorów serotoninowych z grupy 5-HT₂ i 5-HT₃ w niektórych szlakach serotonergicznymi. W przypadku rozwoju zaburzeń seksualnych w postaci zmniejszonego popędu płciowego następuje zaburzona równowaga między serotoniną i dopaminą. Leki z grupy SSRI, przez odhamowanie szlaków serotonergicznymi unerwiających mezolimbiczny system dopaminergiczny, mogą powodować zaburzenia seksualne. Negatywny wpływ leków SSRI na funkcje seksualne można odwrócić poprzez zastosowanie antagonistów receptora 5-HT₂ [46]. Serotonina hamuje częściowo uwalnianie dopaminy, a zwiększenie serotoniny w wyniku stymulacji SSRI może wytwarzać łagodny stan pseudoniedoboru dopaminy. Indukowanie bezsenności przez SSRI jest prawdopodobnie mediowana przez stymulowanie receptorów 5-HT₂ w centrach snu, czyli w pniu mózgu,

szczególnie w szlaku serotonergicznym, który wysyła impulsy do neuronów cholinergicznymi. Stymulacja receptorów 5-HT₃, zarówno w ścieżkach OUN, takich jak pień mózgu w centrum wymiotów i szlaku do podwzgórza, wydaje się być odpowiedzialna za różne żołądkowo-jelitowe skutki uboczne działania SSRI [40, 47].

Perspektywy leczenia depresji

Po wprowadzeniu leków z grupy SSRI prowadzono nadal intensywne badania nad udoskonaleniem leków z tej grupy oraz nad odkryciem i rozwojem nowych leków przeciwdepresyjnych. W wyniku tych badań zostały wprowadzone leki o podobnych mechanizmach neurochemicznych, np. inhibitory oksydaz selektywnych i odwracalnych monoaminooksydaz, selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego noradrenaliny, np. reboksetyna, leki o podwójnym mechanizmie wychwytu zwrotnego noradrenaliny i serotoniny, np. wenlafaksyna, ale także leki o różnych mechanizmach neurochemicznych, jak tianeptyna, neuropeptyd P. Chociaż badania te są obiecujące, to nie jest jasne, czy te związki będą bardziej skuteczne w terapii niż leki SSRI. W chwili obecnej aż 30% pacjentów z depresją nie reaguje na terapię obecnie dostępnymi lekami przeciwdepresyjnymi, niejednokrotnie ma to związek z charakterem depresji. Z tego względu trwają ciągle poszukiwania idealnego leku w terapii depresji. Według tzw. teorii inicjacji i adaptacji, dobrze znane efekty leków przeciwdepresyjnych na poziomie receptorów są tylko wstępnym etapem inicjującym dalsze wydarzenia związane ze wzrostem synaptycznej norepinefryny i / lub serotoniny i / lub dopaminy, których następstwem jest terapeutyczna odpowiedź zaburzonego przez depresję OUN. Można stwierdzić, że zaburzenia wywołane depresją i zaburzenia wywołane długoterminowym podawaniem leków przeciwdepresyjnych wzajemnie się znoszą i przyczyniają do poprawy stanu pacjenta. Należy stwierdzić, że nadal brakuje pełnego zrozumienia konkretnych adaptacji molekularnych zachodzących w odpowiedzi na leki przeciwdepresyjne, które prowadzą do złagodzenia objawów. Jednak ostatnie postępy w biologii molekularnej i komórkowej wskazują, że zaburzenia depresyjne są związane z upośledzeniem neuroplastyczności i odporności komórkowej, a leki przeciwdepresyjne wywierają swoje działanie w wyniku regulacji i poprawy zdolności adaptacyjnych mózgu. Wydaje się, że dalszy postęp w zrozumieniu neurobiologii leków przeciwdepresyjnych doprowadzi do opracowania bardziej skutecznych i szybciej działających leków przeciwdepresyjnych.

Otrzymano: 2014.10.17 · Zaakceptowano: 2014.11.21

Piśmiennictwo

1. Heninger G.R., Delgado P.L.: The revised monoamine theory of depression: a modulatory role for monoamines, based on new findings from monoamine depletion experiments in humans. *Pharmacopsychiatry*, 1996, 29: 2–11.
2. Schatzberg A.F.: Pharmacological principles of antidepressant efficacy. *Hum. Psychopharmacol.* 2002, 17: 17–22.
3. Delgado P.L., Moreno F.A.: Role of norepinephrine in depression. *J. Clin. Psychiatry*, 2000, 61 (suppl 1): 5–12.
4. Pacher P., Kecskemeti V.: Trends in the development of new antidepressants. *Curr. Med.Chem.* 2004, 11: 925–943.
5. Lieberman J.A., Greenhouse J.: Comparing the effects of antidepressants: consensus guidelines for evaluating quantitative reviews of antidepressant efficacy. *Neuropsychopharmacology*, 2005, 30, 445–460.
6. Jonnakuty C., Gragnoli C.: What do we know about serotonin? *J. Cell Physiol.* 2008, 217: 301–306.
7. Berger M., Gray J.A., Roth B.L.: The expanded biology of serotonin. *Annu. Rev. Med.* 2009, 60, 355–366.
8. Lopez-Ibor J.J.: The involvement of serotonin in psychiatric disorders and behaviour. *Br. J. Psychiatry* 2000, 153: 26–39.
9. Delgado P.L., Prince L.H., Miller B.L.: Rapid serotonin depletion as a provocative challenge test for patients with major depression: Relevance to antidepressant action and the neurobiology of depression. *Psychopharmacol.* 2000, 27: 321–330.
10. Maes M., Meltzer H.Y.: The serotonin hypothesis of major depression. In: Bloom FE, Kupfer DJ, eds. *Psychopharmacology: The Fourth Generation of Progress*. New York: Raven Press, 1995: 933–944.
11. Song F.: Selective serotonin reuptake inhibitors: meta-analysis of efficacy and acceptability. *B.M. J.* 1993, 306, 683–687.
12. Rudnick G.: Serotonin transporters—structure and function. *J. Membr. Biol.* 2006, 213: 101–110.
13. Ni W., Watts S.W.: 5-hydroxytryptamine in the cardiovascular system: focus on the serotonin transporter (SERT). *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 2006, 33: 575–583.
14. Landowski J., Rybakowski J.: Serotonin transporter allosteric site and the mechanism of action of escitalopram. *Farmakoterapia w psychiatrii i neurologii*. 2006, 1: 27–32.
15. Lenge P., Mellerup E.T.: An affinity-modulating site on neuronal monoamine transport proteins. *Pharmacol. Toxicol.* 1997, 80: 197–201.
16. Rybakowski J., Borkowska A.: Escitalopram – druga generacja inhibitorów transportera serotoniny. *Psychiatr. Pol.* 2004, 38: 227–239.
17. Aragona M., Bancheri L., Perinelli D.: Randomized double-blind comparison of serotonergic versus noradrenergic reuptake inhibitors in pain disorder. *Eur.J.Pain*, 2005, 9: 33–38.
18. Nutt D.J.: The neuropharmacology of serotonin and noradrenaline in depression. *Int. Clin. Psychopharmacol.* 2002, 17: 1–12.
19. Humble M.: Noradrenaline and serotonin reuptake inhibition as clinical principles: a review of antidepressant efficacy. *Acta Psychiatr. Scand.* 2000, 402: 28–36.
20. Fishbain D.: Evidence-based data on pain relief with antidepressants. *Ann. Med.* 2000, 32: 305–316.
21. Mattia C., Paoletti F.: New antidepressants in the treatment of neuropathic pain: a review. *Minerva Anesthesiol.* 2002, 68:105–114.
22. Lynch M.E.: Antidepressants as analgesics: a review of randomized controlled trials. *J. Psychiatry Neurosci.* 2001, 26: 30–36.
23. Sindrup S.H., Jensen T.S.: Pharmacologic treatment of pain in polyneuropathy. *Neurology* 2000, 55: 915–920.
24. Stahl S.M.: The psychopharmacology of painful physical symptoms in depression. *J. Clin. Psychiatry* 2002, 63: 382–383.
25. Yokogawa F., Kiuchi Y., Ishikawa Y.: An investigation of monoamine receptors involved in antinociceptive effects of antidepressants. *Anesth. Analg.* 2002, 95: 163–168.
26. Ghelardini C., Galeotti N.: Antinociception induced by amitriptyline and imipramine is mediated by alpha2A-adrenoceptors. *Jpn. J. Pharmacol.* 2000, 82: 130–137.
27. Sahebgharani M., Zarrindast M.: Effect of alpha-adrenoceptor agents on imipramine-induced antinociception in nerve-ligated mice. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 2001, 11: 99–104.
28. Raja S.N., Haythornthwaite J.A.: Opioids versus antidepressants in postherpetic neuralgia: a randomized, placebo-controlled trial. *Neurology* 2002, 59: 1015–1021.
29. Descombes S., Brefel-Courbon C.: Amitriptyline treatment in chronic drug-induced headache: a double-blind comparative pilot study. *Headache*. 2001, 41: 178–182.
30. Bendtsen L., Jensen R.: Amitriptyline reduces myofascial tenderness in patients with chronic tension-type headache. *Cephalalgia*. 2000, 20: 603–610.
31. Holroyd K.A., O'Donnell F.J.: Management of chronic tension-type headache with tricyclic antidepressant medication, stress management therapy, and their combination: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001, 285: 2208–2215.
32. Arnold L.M., Keck P.E.: Antidepressant treatment of fibromyalgia: a meta-analysis and review. *Psychosomatics* 2000, 41: 104–113.
33. Enggaard T.P., Klitgaard N.A.: Specific effect of venlafaxine on single and repetitive experimental painful stimuli in humans. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2001, 69: 245–251.
34. Adelman L.C., Adelman J.U.: Venlafaxine extended release (XR) for the prophylaxis of migraine and tension-type headache: a retrospective study in a clinical setting. *Headache*, 2000, 40: 572–580.
35. Dryson E.: Venlafaxine and fibromyalgia. *Med. J.* 2000, 12: 113–127.
36. Sawynok J., Esser M.J.: Antidepressants as analgesics: an overview of central and peripheral mechanisms of action. *J. Psychiatry Neurosci.* 2001, 26: 21–29.
37. Singh V.P., Jain N.K.: On the antinociceptive effect of fluoxetine, a selective serotonin reuptake inhibitor. *Brain. Res.* 2001, 915: 218–226.
38. Rogan M.T., LeDoux J.E.: Emotion: systems, cells, synaptic plasticity. *Cell*. 1996, 85(4): 469–475.
39. Hyman S.E., Nestler E.J.: Initiation and adaptation: a paradigm for understanding psychotropic drug action. *Am. J. Psychiatry*, 2003, 160: 151–162.
40. Rybakowski J.: The effect of psychotropic drugs on neuronal plasticity. *Farmakoterapia w psychiatrii i neurologii*, 2005, 2: 143–153.
41. Vaccarino V., Kasl S.V.: Depressive symptoms and risk of functional decline and death in patients with heart failure. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2001, 38: 199–205.
42. Casciano R., Arikian S.R.: Antidepressant selection for major depressive disorder: the budgetary impact on managed care. *Drug Benefit Trends* 2000, 12: 6–16.
43. Ashby C.R., Carr L.A.: Alteration of platelet serotonergic mechanisms and monoamine oxidase activity in premenstrual syndrome. *Biol. Psychiatry* 2003, 24: 225–233.
44. Taylor D.L.: Serotonin levels and platelet uptake during premenstrual tension. *Neuropsychobiology* 2002, 12: 16–18.
45. Wan G.J., Crown W.H.: Healthcare expenditure in patients treated with venlafaxine or selective serotonin reuptake inhibitors for depression and anxiety. *Int. J. Clin. Pract.* 2002, 56, 434–439.
46. McFarland B.H.: Depression in managed care: costs of selective serotonin reuptake inhibitors. *J. Managed Care Pharm.* 2001, 7: 142–148.
47. Baker A.M., Russell J.M., Campbell J.K.: Variance in treatment compliance and costs by antidepressant class: analysis in an HMO setting. *Formulary* 2001, 36: 204–210.

Rola farmaceuty w procesie substytucji aptecznej

Agnieszka Zimmermann¹, Katarzyna Gruchała², Rafał Zimmermann³, Przemysław Banasik⁴

¹ Gdański Uniwersytet Medyczny Zakład Zarządzania w Pielęgniarstwie

² Gdański Uniwersytet Medyczny

³ Kancelaria Radców Prawnych Zimmermann Romanowski Moksa, Sopot

⁴ Katedra Przedsiębiorczości i Prawa Gospodarczego, Politechnika Gdańska

Adres do korespondencji: Agnieszka Zimmermann, Gdański Uniwersytet Medyczny, Zakład Zarządzania w Pielęgniarstwie, e-mail: agnieszkazimmermann@gumed.edu.pl

Farmaceuta wykonujący zawód w aptece pełni role związane przede wszystkim z prawidłowym wydaniem leku na receptę, wytwarzaniem leków aptecznych i recepturowych odpowiedniej jakości oraz z zapewnieniem pacjentowi dostępu do pełnej i rzetelnej informacji o produkcie leczniczym. Jego odpowiedzialność związana jest zatem głównie z etapem dystrybucji leku. W sytuacji rekomendowania produktu OTC oraz w procesie zamiany leku przepisanego na receptę na jego odpowiednik odpowiedzialność farmaceuty dotyczy także etapu wyboru farmakoterapii. Dobór odpowiedniego dla pacjenta leku bez recepty odbywa się przy uwzględnieniu m.in. jego stanu zdrowia, wieku, chorób współwystępujących i przyjmowanych leków. Znaczenie mają indywidualne dane kliniczne. Natomiast substytucja apteczna, czyli wymiana leku na inny, uwarunkowana jest względami nieklinicznymi, jej głównym celem jest bowiem osiągnięcie skutków ekonomicznych w formie oszczędności.

Zamiana leków odbywa się zarówno w obszarze leków oryginalnych, jak i generycznych. W polskich realiach zamiana na lek tańszy wcale nie oznacza wymiany tylko na lek generyczny. Niektóre produkty oryginalne nier refundowane mają na polskim rynku cenę niższą niż ich refundowane odpowiedniki. Dlatego też w pracy autorzy posługują się pojęciem „substytucji aptecznej”, nie stosując powszechnej w piśmiennictwie międzynarodowym terminologii „substytucji generycznej”.

Niższa cena leku stanowi często decydujący element warunkujący skorzystanie z terapii. Łatwy dostęp do tanich leków odgrywa znaczącą rolę w obecnych czasach globalnego kryzysu [1, 2]. W USA w 2009 r. średnia dopłata pacjenta do przepisane go leku generycznego stanowiła 7 dolarów, natomiast do leku oryginalnego 35 dolarów, a nawet

The role of pharmacist in generic substitution process · The article describes and analyzes the role of pharmacist in the process of switching the prescribed innovative medicine into its equivalent. The aim of this paper is to clarify some doubts concerning generic substitution, as it is understood to be a crucial issue held in the practice of pharmacy. This is indicated not only by the financial circumstances connected with the attainment of reimbursement for substitutes being dispensed by the pharmacy but also by the responsibility of a pharmacist who is dispensing the prescription.

Keywords: generic substitution, medicinal product, pharmacy law, pharmacist.

© Farm Pol, 2014, 70(12): 725–730

75 dolarów [3]. Według Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) wysoki udział chorego w płatności za farmakoterapię powoduje, że nie zostają wykupione wszystkie zaordynowane przez lekarza leki, a to stanowi poważne niebezpieczeństwo dla skuteczności podjętego procesu terapeutycznego [4].

W Stanach Zjednoczonych zjawisko substytucji generycznej jest powszechnie praktykowane. Wydatki na leki sięgają około 326 miliardów dolarów rocznie (dane z roku 2012), a dzięki zamianie leków oryginalnych na tańsze leki odtworcze amerykański system opieki zdrowotnej zaoszczędził około 1 biliona dolarów na przestrzeni dziesięciu lat. Leki generyczne dają więc możliwość osiągnięcia znaczących oszczędności dla gospodarki kraju, które można wykorzystać w innej gałęzi ochrony zdrowia. Udział w rynku leków generycznych na terenie Europy oscyluje w granicach 50% w ujęciu ilościowym, 18% natomiast pod względem ich wartości [3]. W 2008 r. w Wielkiej Brytanii około 83% recept wypisano na tańsze odpowiedniki

leków oryginalnych. Spowodowało to oszczędności w granicach 600 milionów dolarów [3].

Ze względu na możliwość osiągnięcia oszczędności zauważalna jest w polskiej polityce lekowej, a co za tym idzie i w regulacjach prawa farmaceutycznego, tendencja pro substytucyjna. Także w systemach prawnych innych krajów europejskich zaczynają obowiązywać regulacje promujące proces substytucji leków refundowanych. W Niemczech lekarzom zaleca się przepisywanie nazwy międzynarodowej na receptce, tak by farmaceuta mógł wydać lek w najniższej cenie [5]. Nawet w obszarze leków innowacyjnych, biotechnologicznych, gdzie podważana jest dopuszczalność wymiany na leki biopodobne zauważalny jest trend ku oszczędzaniu. Od 1 stycznia 2014 r. we Francji wprowadzono możliwość wymiany tych leków przez farmaceutów na początku terapii [6].

Legalność procesu substytucji w systemie prawa polskiego

Ustawa refundacyjna, czyli ustawa z 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych upoważnia osobę realizującą receptę (czyli zarówno farmaceutę, jak i technika farmaceutycznego) do dokonania wymiany leku na inny spełniający kryteria odpowiednika. Odpowiednikiem:

- a) leku – jest lek zawierający tę samą substancję czynną oraz mający te same wskazania i tę samą drogę podania przy braku różnic postaci farmaceutycznej;
- b) środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego – jest środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego mający ten sam albo zbliżony skład, zastosowanie lub sposób przygotowania;
- c) wyrobu medycznego – jest wyrób medyczny mający takie samo przewidziane zastosowanie oraz właściwości (art. 2 pkt 13).

Ministerialny projekt założeń zmian do projektu ustawy o zmianie ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych i niektórych innych ustaw z 19 kwietnia 2013 r. przewiduje zmiany w definiowaniu odpowiednika. Proponuje się usunięcie określenia „te same wskazania” i objęcie zakresem przedmiotowym także soli, estrów, eterów, izomerów, mieszanin izomerów, kompleksów lub pochodnych substancji czynnych, czyli rozszerzenie puli leków traktowanych jako odpowiedniki [7].

Zamiana leków w codziennej praktyce aptecznej odbywa się zarówno w odniesieniu do leków pełnopłatnych, jak i leków refundowanych.

Zastanawiając się jednak nad prawnym przywołaniem substytucji leków, należy stwierdzić, że regulacje prawne wskazują na możliwość zamiany leków, ale tylko w obrębie leków refundowanych (art. 44 ust. 2 ustawy refundacyjnej). Ustawa refundacyjna w systemie prawa jest aktem szczególnym, zatem nie można jej postanowień rozszerzać, tworząc *de facto* nowe uprawnienia zawodowe. Wszak realizacja recepty obejmuje wydanie przepisanych na niej leków (§ 13 ust. 1 rozporządzenia ministra zdrowia z dnia 8 marca 2012 r. w sprawie recept lekarskich), nie przewidując możliwości jakiegokolwiek ingerencji farmaceuty w zaordynowaną terapię poza ściśle uregulowaną prawnie i dopuszczalną sytuacją substytucji w obrębie leków refundowanych.

Powyższe rozumowanie, prezentowane także w wcześniejszych opracowaniach, jest w pełni zgodne z tezami przyjętymi w przywołanym już projekcie zmian ustawy [8–10]. Projekt zakłada bowiem **stworzenie** prawnej możliwości wydania pacjentowi tańszego, ale pełnopłatnego odpowiednika przepisane go leku refundowanego [7]. Są obecnie na rynku leki pełnopłatne tańsze od refundowanych, spełniające kryteria odpowiednika. Reforma polityki lekowej z 2012 r. spowodowała bowiem, że część producentów nie zdecydowała się na przeprowadzenie procedury uzyskania refundacji i jednocześnie obniżyła ceny swoich leków, tak że są konkurencyjne, czasami nawet niższe niż ceny leków administracyjnie objętych refundacją. Zamiana leku refundowanego na lek pełnopłatny nie znajduje jednak umocowania prawnego. Ugruntowana praktyka apteczna, raczej niepodważana przez Państwową Inspekcję Farmaceutyczną, nie przesądza o legalności takiej zamiany.

Polskie prawo za niedopuszczalną w praktyce aptek ogólnodostępnych uznaje substytucję terapeutyczną, czyli wymianę leku z osiągnięciem porównywalnego efektu terapeutycznego, ale z zastosowaniem innej substancji czynnej niż zaordynowana przez lekarza.

Na podstawie art. 44 ust. 2 ustawy refundacyjnej osoba wydająca lek ma obowiązek na żądanie pacjenta (świadczeniobiorcy) wydać lek, który jest odpowiednikiem zaordynowanego, **przy jednoczesnym** spełnieniu następujących warunków:

- 1) oba leki muszą być objęte refundacją;
- 2) oba leki muszą mieć:
 - a) tę samą nazwę międzynarodową;
 - b) tę samą dawkę;
 - c) postać farmaceutyczną, która nie powoduje powstania różnic terapeutycznych;
 - d) to samo wskazanie terapeutyczne;
- 3) odpowiednik musi mieć cenę detaliczną nieprzekraczającą limitu finansowania ze środków publicznych;

4) odpowiednik musi mieć cenę detaliczną niższą niż cena leku przepisanego na receptę.

Niedopuszczalna jest wymiana leku zapisanego na receptę opatrzonej adnotacją wskazującą na niemożność dokonania zamiany (np. NZ – „nie zamieniać”). Zasada powyższa odnosi się także do wyrobów medycznych i środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego.

Zgodnie z zapisem ustawy jedyną możliwością wydania odpowiednika leku zaproponowanego przez lekarza jest wyraźne i katagoryczne roszczenie pacjenta. Przepis art. 44 ust. 2 jednoznacznie wskazuje na sytuację „żądania” pacjenta. Niedopuszczalną sytuacją jest próba manipulacji decyzją pacjenta, wywieranie na nim wpływu czy wręcz podejmowanie decyzji zamiast niego. Tego typu postawy są sprzeczne z filozofią zawodu farmaceuty i stają w sprzeczności z profesjonalizmem zawodowym, a także wkraczają w obszar chronionej prawem autonomii pacjenta. Dobro pacjenta powinno być podstawową zasadą w relacji farmaceuta-pacjent. Warto zauważyć, że farmaceuta w obecnym stanie prawnym nie ma zagwarantowanej niezależności zawodowej, czyli możliwości nieulegania jakimkolwiek wpływom. Farmaceuta w swoich decyzjach podczas wykonywania czynności zawodowych powinien podlegać jedynie przepisom prawa i zasadom etycznym. Powinien działać w granicach wyznaczonych przez posiadaną fachową wiedzę i powinien być wolny od perswazji polecenia i wydawania określonych preparatów. Aptekarz, jak i technik farmaceutyczny powinni mieć pełną gwarancję swobody działania w kontaktach z pacjentem [11]. Nie mogą być związani poleceniem (zwłaszcza służbowym) w zakresie rodzaju, nazwy i dawki proponowanych produktów leczniczych, a także rodzaju i nazwy wyrobów medycznych, które ze względu na politykę właściciela apteki obliguje do proponowania wymiany na konkretny lek. Farmaceuta powinien wykonywać pracę według kryteriów gwarantujących mu niezależność intelektualną i bez możliwości ingerowania w metody działania stosowane w obrębie zawodu.

Nazwa międzynarodowa leku to, zgodnie z definicją określoną w art. 2 pkt 12 ustawy refundacyjnej, nazwa leku zalecana przez WHO. Niestety nie ma w Polsce oficjalnych publikatorów nazw międzynarodowych, co może stwarzać praktyczne problemy, związane np. z dopuszczalnością spolszczenia nazw międzynarodowych. Stosowanie wyłącznie nazwy międzynarodowej (*International Nonproprietary Name*, INN) w nazewnictwie produktów leczniczych było częstą praktyką w przeszłości. Obecnie, zgodnie z rezolucją 46.19 Światowego Zgromadzenia Zdrowia (WHA) – najważniejszego organu decyzyjnego w strukturach WHO, nazwy produktów leczniczych nie powinny wywodzić się od nazwy

INN ani nie powinny zawierać jej w rdzeniu nazwy [12]. Obwieszczenie refundacyjne nie zawiera nazw międzynarodowych, wyszczególniona jest tylko substancja czynna i nazwa handlowa leku. Ustalając nazwę międzynarodową, korzystać można z nieoficjalnych baz danych. Ważnym aspektem praktycznym jest ustalenie tej samej nazwy międzynarodowej w stosunku do leków występujących jako różne sole, estry etc. Zgodnie z zasadami określonymi przez WHO nazwa międzynarodowa odnosi się do składnika aktywnego, warunkującego działanie, np. *metoprolol succinas* i *metoprolol tartrate* mają taką samą nazwę międzynarodową. Różne sole w tym przypadku mają znaczenie terapeutyczne – zapewniają inny czas uwalniania składnika aktywnego [13].

Dawka leku zapisanego na receptę i wydawanego jako odpowiednik musi **być taka sama, niemożliwe jest łączenie dawek**, inaczej niż w sytuacji wydania leku zapisanego na receptę. Na podstawie § 2 ust. 4 rozporządzenia ministra zdrowia w sprawie wydawania z apteki produktów leczniczych i wyrobów medycznych osoba realizująca receptę może wydać produkt leczniczy w dawce mniejszej niż określona na receptę, jeżeli dawka ta stanowi wielokrotność dawki, w której produkt leczniczy jest wydawany. Ilość substancji czynnej zawartej w produkcie leczniczym wydawanym w dawce mniejszej łącznie musi odpowiadać ilości substancji czynnej zawartej w produkcie leczniczym w dawce określonej na receptę. Opisane zasady, jako wynikające z aktu niższej rangi i wydane do innej regulacji prawnej (ustawy z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne), nie obowiązują jednak w przypadku dokonania wymiany leku, czyli w procesie substytucji aptecznej nie mają one zastosowania.

Postać farmaceutyczna może być przez osobę realizującą receptę zmodyfikowana, ale tak by nie wywołać powstania różnic terapeutycznych. Zmiana postaci leku może mieć wpływ na szybkość uwalniania substancji, a to z kolei może mieć wpływ na skuteczność terapeutyczną. Nie powinno się zamieniać postaci długodziałającej na krótkodziałającą lub odwrotnie. Należy także zachować szczególną ostrożność przy lekach o zmodyfikowanym uwalnianiu – modyfikacja jednego parametru może spowodować istotne różnice w profilu uwalniania substancji leczniczej, co w konsekwencji może mieć wpływ na wyniki farmakoterapii lekiem zamienionym. Zatem samodzielne ustalenie, czy zmiana postaci leku może wywołać wpływ na powstanie lub też nie różnic terapeutycznych jest wyjątkowo trudne. W Polsce nie obowiązują żadne wytyczne ani standardy, które ułatwiałyby pracę, a jednocześnie gwarantowałyby bezpieczeństwo prawne osobom, które dokonują substytucji leków. Nie ma żadnych list negatywnych, które wyłączałyby

kategorycznie możliwość substytucji określonych preparatów ze względu na ich różnice w osiąganiu efektu terapeutycznego. W wielu krajach Europy, w Kanadzie, w Australii i Stanach Zjednoczonych jest inaczej. Funkcjonują tzw. *Professional Practice Standards*, *Good Practice Standards*, ułatwiają pracę i jednocześnie dające poczucie bezpieczeństwa zawodowego. W USA agencja *Food and Drug Administration* stworzyła system kategoryzacji równoważności terapeutycznej leków. Do kategorii A są kwalifikowane leki uznane za terapeutycznie równoważne z lekami referencyjnymi, natomiast do klasy B należą leki nierównoważne terapeutycznie ze względu na różnice w biorównoważności, które najczęściej wynikają ze specyficznej postaci leku lub specyficznej farmakokinetyki (www.fda.gov/orangebook) [14].

Wskazania do stosowania produktu leczniczego są określone i zatwierdzone w Charakterystyce Produktu Leczniczego (ChPL). Trzeba pamiętać, że fachowa wiedza farmaceuty znającego działanie farmakologiczne danej substancji czynnej musi być w sytuacji dokonania wymiany leku uzupełniona o wiedzę tak naprawdę administracyjną, dotyczącą zarejestrowanych wskazań do stosowania leku w aktualnej ChPL. Przykładem obrazującym problem są preparaty *Atorwastatinum 20 mg*. Leki z tą samą substancją i w tej samej dawce wprowadzone do obrotu przez różne podmioty odpowiedzialne pod różnymi nazwami handlowymi są wskazane w terapii różnych schorzeń – niektóre w hipercholesterolemii i w zapobieganiu chorobom sercowo-naczyniowym, a inne tylko w hipercholesterolemii. Podobnie preparaty *Acidum alendronicum 70 mg* w zależności od producenta zarejestrowane są w leczeniu osteoporozy tylko u kobiet po menopauzie, a inne także w leczeniu osteoporozy u mężczyzn.

Aktualne obwieszczenie refundacyjne przewiduje możliwość refundacji *off label*, czyli także wskazań określonych stanem klinicznym, a nie tylko zatwierdzonych w ChPL. Umożliwiła to zmiana art. 40 ust. 1 ustawy refundacyjnej dokonana przez ustawę z dnia 13 stycznia 2012 r. o zmianie ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych oraz niektórych innych ustaw. Obecnie minister zdrowia, po zasięgnięciu opinii Rady Przejrzystości oraz konsultanta krajowego w odpowiedniej dziedzinie medycyny, może wydać decyzję administracyjną o objęciu refundacją leku przy danych klinicznych, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania albo sposobu podawania odmiennych niż określone w ChPL. Jednak skorzystać z tego uprawnienia można jedynie, gdy jest to niezbędne dla ratowania życia i zdrowia świadczeniobiorców, w przypadku braku innych możliwych do

zastosowania w danym stanie klinicznym procedur medycznych finansowanych ze środków publicznych. Aktualne ChPL leków refundowanych znaleźć można na oficjalnej stronie Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych: www.urpl.gov.pl. Należy zaznaczyć, że jeśli nowelizacja ustawy refundacyjnej dopuści możliwość wymiany leku refundowanego na pełnopłatny, powinno się stworzyć możliwość szybkiego dotarcia do ChPL również produktów pełnopłatnych, pomimo że nowa definicja odpowiednika ma wykluczyć obowiązek posiadania tych samych wskazań przez lek wydawany substytucyjnie.

Cena detaliczna leku zamienianego nie może przekraczać limitu finansowania ze środków publicznych oraz musi być niższa od ceny detalicznej leku przepisanego na receptę. Odmiennie stanowisko przedstawił resort zdrowia w komunikacie z 16 stycznia 2012 r., sprzeczne jest ono jednak z literalnym brzmieniem przepisu art. 44 ust. 1 i 2. Inne pismo z 10 maja 2012 r. prezesa NFZ skierowane do Naczelnej Izby Aptekarskiej (podpisane przez Zastępcę Prezesa ds. Służb Mundurowych Zbigniewa Tetera) wskazywało, że bez znaczenia dla realizacji wskazanego w przepisie art. 44 ust. 2 obowiązku jest okoliczność, że cena detaliczna odpowiednika może być wyższa niż limit finansowania ze środków publicznych. Regulacje wynikające z art. 44 ust. 2 skłaniają jednak do wysnucia odmiennego wniosku, mianowicie, że przesłanka ceny detalicznej niższej od ceny detalicznej leku zaordynowanego i ceny mieszczącej się w ustalonym limicie (równej lub niższej limitowi) muszą być spełnione jednocześnie. Takie rozbieżności interpretacyjne, zamęt w rozumowaniu zapisów ustawy skłonił resort zdrowia do zaproponowania we wspomnianym już projekcie nowelizacji ustawy refundacyjnej zmiany, która w sposób wyraźny wskazuje na obowiązek wydania leku tańszego niż przepisany na receptę [7]. Takie rozwiązanie należy uznać za krok ku ułatwianiu pracy w aptece.

Rozwiązanie prawne nakładające obowiązek wydania leku tańszego funkcjonuje w Czechach, gdzie istnieje też możliwość wydania leku w dawce łącznej równej dawce leku zaordynowanego na receptę. Na dokonanie substytucji, odmiennie niż w Polsce, farmaceuta musi jednak uzyskać zgodę lekarza [15].

Postawy względem substytucji

Pacjenci mogą reagować w różny sposób na sugerowaną terapię tańszym lekiem. W badaniu przeprowadzonym w Niemczech 37% pacjentów było sceptycznie nastawionych wobec proponowanych im tańszych zamienników leków

zapisanych na receptie [16]. Podobne wnioski prezentują także inne prace [17, 18]. W badaniach norweskich 1/3 pacjentów zażywających tańsze zamienniki zgłaszała negatywne odczucia związane z ich stosowaniem [18]. Zauważono także, że osoby w wieku podeszłym bardziej niechętnie zgadzały się na zamianę leków niż pacjenci młodszy [19]. Rodzaj schorzenia, a zwłaszcza przyjmowanie kilku leków jednocześnie wiąże się z różną oceną propozycji zamiany leków w aptecce [20, 21]. Wykazano, że pacjenci ze schorzeniami serca, z nadciśnieniem tętniczym rzadziej godzą się na substytucję niż pacjenci leczący jednorazowe dolegliwości, np. kaszel czy ból [16, 22]. Chorzy przewlekle, stosujący kilka różnych leków jednocześnie, czuli się zagubieni w sytuacji oferowania zamiennika [23]. Wykazano, że negatywne odczucia związane ze stosowaniem leków generycznych są zależne m.in. od niskiego poziomu wykształcenia, a także od złej jakości informacji uzyskanej w aptecce [17]. Z powyższych względów podczas procesu substytucji osoba wydająca lek powinna przekazać pacjentowi niezbędne informacje, tak by zminimalizować jego bezpodstawne obawy i wyeliminować ewentualną możliwość błędu (np. odstawienie leku w przeświadczeniu, że jest niewłaściwy).

Aptekarze wykazują swoje zastrzeżenia dotyczące ich roli w procesie substytucji. Obawiają się odmowy uzyskania refundacji wydanego odpowiednika. Wskazują także na trudności podczas negocjowania z pacjentem wymiany leku zapisanego przez lekarza. Pacjent podczas wizyty lekarskiej już raz zdecydował o rodzaju terapii, a negocjowanie wydania innego leku w aptecce może podważać autorytet lekarza. Ponadto istnieje też ryzyko utraty zaufania pacjenta do apteki [24].

Swoje obawy prezentują także lekarze zlecający terapię. Substytucja apteczna zwłaszcza w przypadku terapii chorób przewlekłych może wiązać się z gorszą adherencją (realizacją zaleceń terapeutycznych). Rodzi się także zagrożenie dublowania tej samej substancji czynnej [17]. Ponadto wykazano, że lekarze obawiają się innej (gorszej) efektywności czy gorszego bezpieczeństwa wydawanego odpowiednika leku zaordynowanego [25].

Warty zauważenia jest fakt podkreślania tylko pozytywnych efektów ekonomicznych wywołanych procesem zamiany leków oryginalnych na ich generyczne odpowiedniki. Tymczasem poza sferą badań jest liczba dodatkowych wizyt i porad lekarskich czy koszty związane z leczeniem powikłań terapii albo działań niepożądanych. W badaniach szwedzkich wykazano zwiększenie liczby przypadków zgłaszanych działań niepożądanych w przypadku substytucji, postulując zaplanowanie szerszych badań z tego obszaru [26].

Konsekwencje substytucji aptecznej

W procesie substytucji ważnym jej elementem jest pełna współpraca farmaceuty z pacjentem, przy jednoczesnym uszanowaniu jego autonomii. To pacjent dokonuje wyboru dotyczącego zamiany leku. Jeśli zdecyduje się na substytucję, rolą farmaceuty jest dobór odpowiedniego preparatu. Ten etap substytucji wiąże się zatem z odpowiedzialnością za przekazaną w aptecce rekomendację.

Wystąpienie powikłań stanu zdrowia pacjenta spowodowane wymianą zapisanego leku na inny rodzi konsekwencje prawne, związane z odpowiedzialnością osoby realizującej receptę. Wydanie innego leku niż przepisany powoduje, że farmaceuta przyjmuje na siebie odpowiedzialność za dokonaną zmianę. Musi zatem pamiętać o wcześniej przytoczonych ustawowych przesłankach, dopuszczających taką sytuację. Wydając lek zaordynowany przez lekarza, aptekarz niejako biernie uczestniczy w procesie terapii. W sytuacji substytucji wkracza w terapię chorego [9, 10]. Farmaceuci w sytuacji wymiany leków obawiają się swojej odpowiedzialności finansowej względem NFZ i odpowiedzialności względem pacjenta. Umowa na realizację recept łącząca aptekę i oddział wojewódzki NFZ przewiduje konsekwencje w postaci kar pieniężnych za nieudzielenie informacji o odpowiedniku czy niewydanie na żądanie pacjenta tańszego odpowiednika leku zapisanego. Wysokość kary umownej wynosi 200 zł za każdy ujawniony i potwierdzony w trakcie kontroli przypadek nieudzielenia informacji oraz niewydania odpowiednika leku (§ 8 ust. 2 załącznika nr 1 rozporządzenia ministra zdrowia z dnia 8 grudnia 2011 r. w sprawie ogólnych warunków umów na realizację recept oraz ramowego wzoru umowy na realizację recept). Z drugiej jednak strony wydanie innego leku niż przepisany, który nie spełnia łącznie wszystkich opisanych powyżej przesłanek gwarantujących legalność substytucji, spowoduje podważenie kwoty refundacji i w konsekwencji dokonanie jej zwrotu na uzasadnione roszczenie NFZ. Konsekwencje takiej sytuacji ponieść może kierownik apteki, który jest zobowiązany do zapewnienia realizacji zadań obejmujących wydawanie refundowanych leków zgodnie z ustawą refundacyjną, przepisami prawa farmaceutycznego oraz z aktualnym stanem wiedzy farmaceutycznej (§ 2 ust. 2 pkt 3 załącznika nr 1 rozporządzenia ministra zdrowia z 8 grudnia 2011 r. w sprawie ogólnych warunków umów na realizację recept oraz ramowego wzoru umowy na realizację recept).

W procesie substytucji wydanie leku w innej dawce, w odmiennej postaci, która może powodować powstanie różnic terapeutycznych, powinno być rozpatrywane jako wydanie leku niezgodnie

z zasadami określonymi w ustawie refundacyjnej i ostatecznie powinno rodzić konsekwencje finansowe.

Wydanie leku niespełniającego kryterium tych samych wskazań, co może zdarzyć się w pracy osób kierujących się rutyną i przeświadczeniem o tym, że obecność tej samej substancji powinna być wystarczającą podstawą substytucji, może prowadzić do rozszerzenia odpowiedzialności osoby wydającej lek. Jeśli wystąpi szkoda (np. działanie niepożądane) w wyniku stosowania leku wymienionego, który nie ma takich samych wskazań jak lek przepisany, pacjent będzie miał prawo dochodzić swoich roszczeń od osoby realizującej receptę podmiotu odpowiedzialnego [9, 10].

Wydanie leku nier refundowanego zamiast przepisanego leku refundowanego (spełniającego kryterium tej samej substancji leczniczej, tej samej dawki i postaci farmaceutycznej) może zostać uznane za przekroczenie uprawnień zawodowych.

Wymiana leku powinna być traktowana jak decyzją terapeutyczną i musi odpowiadać standardom zapewniającym bezpieczeństwo pacjenta. W wielu krajach zachodniej Europy, w Australii czy USA funkcjonują specjalne procedury dotyczące zasad substytucji aptecznej. Farmaceuci przechodzą specjalne szkolenia dotyczące scenariusza wywiadu przeprowadzanego podczas rozmowy konsultacyjnej z pacjentem i podejmują decyzje o wymianie leku w porozumieniu z lekarzem zlecającym terapię. W Polsce nie ma szczegółowych wytycznych ani standardów substytucji aptecznej, poza wyżej opisanymi przesłankami prawnymi. Należy postulować stworzenie takich wytycznych dla poprawy jakości pracy farmaceuty.

Otrzymano: 2014.10.17 · Zaakceptowano: 2014.11.21

Piśmiennictwo

1. Baran-Lewandowska I., Hermanowski T.: Analiza importu równoległego leków w Polsce i jego wpływ na zdrowie publiczne. *Zdrowie Publiczne* 2009, 119(2): 139-142.
2. Access to medicines, WHO <http://www.who.int/trade/glossary/story002/en/> (stan z 11.10.2014 r.).
3. Hassali, M.A. i wsp.: The experience of implementing generic medicine policy in eight countries: A review and recommendations for a successful promotion of generic medicine use. *Saudi Pharmaceutical Journal*. 2014, doi 10.1016/j.jsps.2013.12.017.
4. Equitable access to essential medicines: a framework for collective action. WHO, Genewa, 2004 http://whqlibdoc.who.int/hq/2004/WHO_EDM_2004.4.pdf (stan z 11.10.2014 r.).
5. Gröber-Grätz D., Gulich M.: Impact of drug discount contracts on pharmacies and on patients' drug supply. *J. Public Health* 2010, 18(6): 538-589.
6. <http://www.law360.com/articles/507058/france-s-biosimilar-law-may-set-trend-inside-the-eu> (stan z 11.10.2014 r.).
7. http://www.mz.gov.pl/wwwfiles/ma_struktura/docs/projz-lust_20130430_ust.pdf.

8. Zimmermann A.: Farmaceuta został zepchnięty do roli sprzedawcy. *Dziennik Gazeta Prawna*. 2 kwietnia 2012, 65: B9.
9. Zimmermann A.: Ekspedycja odpowiedników produktów leczniczych w świetle zapisów ustawy refundacyjnej. *Czasopismo Aptekarskie* 2012, 19(4): 11-16.
10. Zimmermann A.: Odpowiedniki produktów leczniczych a bezpieczeństwo prawne osoby realizującej receptę. *Czasopismo Aptekarskie* 2013, 20(8/9): 13-17.
11. Zimmermann A.: Niezależność zawodowa farmaceuty w procesie substytucji leku. *Czasopismo Aptekarskie* 2014, 21(4): 13-17.
12. WHO http://www.who.int/medicines/services/inn/stems_policy_explanation.pdf (stan z 11.10.2014).
13. WHO http://apps.who.int/gb/archive/pdf_files/EB115/B115_11-en.pdf?ua=1 pkt 5 str. 11 dokumentu (stan z 11.10.2014 r.).
14. Woroi J.: Leki oryginalne i generyczne w farmakoterapii, czyli dlaczego potrzebna jest indywidualizacja farmakoterapii. *Forum Zaburzeń Metabolicznych*, 2010, 1(4): 241-247.
15. Maly J., Dosedel M., Kubena A., Vlcek J.: Analysis of pharmacists' opinions, attitudes and experiences with generic drugs and generic substitution in the Czech Republic. *Acta Pol. Pharm. - Drug Res.* 2013, 70(5): 923-931.
16. Himmel W., Simmenroth-Nayda A., Neibling W. i wsp.: What do primary care patients think about generic drugs? *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.* 2005, 43(10): 472-479.
17. Hakonsen H., Eilertsen M., Borge H., Toverud E.L.: Generic substitution: an additional challenge for adherence in hypertensive patients. *Curr. Med. Res. Opin.* 2009, 25(10): 2515-2521.
18. Kjoenniksen I., Lindbaek M., Granas A.G.: Patients' attitudes towards and experiences of generic drugs substitution in Norway. *Pharm. World Sci.* 2006, 28(5): 284-289.
19. Shrank W.H., Cox E.R., Fischer M.A., Mehta J., Choudhry N.K.: Patients' perceptions of generic medications. *Health Affairs* 2009, 28(2): 546-556.
20. Vallés J.A. i wsp.: A prospective multicenter study of the effect of patient education on acceptability of generic prescribing in general practice. *Health Policy* 2003, 65(3): 269-275.
21. Figueiras M.J., Marcelino D., Cortes M.A.: People's views on the level of agreement of generic medicines for different illnesses. *Pharm. World Sci.* 2008, 30(5): 590-594.
22. Ganther J.A., Kreling D.H.: Consumer perceptions of risk and required cost savings of generic prescription drugs. *J. Am. Pharm. Assoc.* 2000, 40: 378-383.
23. Shrank W.H., Hoang T., Ettner S.L. i wsp.: The implications of choice: prescribing generic or preferred pharmaceuticals improves medication adherence for chronic conditions. *Arch. Intern. Med.* 2006, 166(3): 332-337.
24. Allenet B., Barry H.: Opinion and behaviour of pharmacists towards the substitution of branded drugs by generic drugs: survey of 1000 French community pharmacists. *Pharm. World Sci.* 2003, 25(5): 197-202.
25. Heikkilä R., Mäntyselkä P., Hartikainen-Herranen K., Ahonen R.: Customers' and physicians' opinions of and experiences with generic substitution during the first year in Finland. *Health Policy* 2007, 82(3): 366-374.
26. Hellstrom J., Rudholm N.: Side effects of generic competition? *Eur. J. Health Econ.* 2004, 5: 203-208.

Wykorzystane akty prawne

1. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. z 2011 r. nr 122, poz. 696 z późn. zm.).
2. Ustawa z dnia 13 stycznia 2012 r. o zmianie ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych oraz niektórych innych ustaw (Dz.U. z 2012 r. poz. 95).
3. Ustawa z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (tekst jednolity Dz.U. z 2008 r. nr 45, poz. 271 z późn. zm.).
4. Rozporządzenie ministra zdrowia z dnia 8 marca 2012 r. w sprawie recept lekarskich (tekst jednolity z 2014 r. poz. 319 z późn. zm.).
5. Rozporządzenie ministra zdrowia z dnia 8 grudnia 2011 r. w sprawie ogólnych warunków umów na realizację recept oraz ramowego wzoru umowy na realizację recept (Dz.U. z 2011 r. nr 271, poz. 1606 ze zm.).
6. Rozporządzenie ministra zdrowia z dnia 18 października 2002 r. w sprawie wydawania z apteki produktów leczniczych i wyrobów medycznych (Dz.U. z 2002 r. nr 183, poz. 1531).

Skorowidz Farmacji Polskiej za rok 2014

Analiza farmaceutyczna

Zastosowanie metod analizy termicznej w badaniach polimorfizmu substancji leczniczych i pomocniczych (3) 153

Analiza w farmacji

Zastosowanie analizy termicznej w farmacji (8) 460

Apteka ogólnodostępna

Przegląd systemów organizacji pracy w aptece w Polsce i wybranych krajach europejskich – propozycje rozwiązań dla Polski (3) 159

Aspekty zdrowotne

Cynk – pierwiastek zdrowia (7) 363

Badania kliniczne

Inhibitory białka transportującego estry cholesterolu (CETP) w terapii zaburzeń lipidowych (11) 601

Białka organizmu

Rola α 1-kwaśnej glikoproteiny surowicy krwi ludzkiej w procesie wiązania leków (1) 55

Biochemia farmaceutyczna

Cystatyna C jako wskaźnik uszkodzenia nerek jodowanymi środkami kontrastowymi po przezskórnej interwencji wieńcowej (12) 679

Biochemia kliniczna

Genotypowanie apolipoproteiny E (ApoE) jako skuteczny biomarker w badaniach neurotoksyczności (12) 686

Biorównoważność

Leki generyczne we współczesnej farmakoterapii (6) 321

Botanika farmaceutyczna

Spirulina (*Arthrospira*) – badania nad działaniem leczniczym i jej właściwościami prozdrowotnymi (11) 607
Występowanie wybranych biopierwiastków o znaczeniu prozdrowotnym w grzybach wielkoowocnikowych oraz stosowane w ich oznaczaniu metody analityczne (6) 336

Diagnostyka chorób

Cyklooksygenaza – znaczenie w biotechnologii, medycynie i farmacji (11) 619
Wczesna diagnostyka chorób neurodegeneracyjnych uwarunkowanych przez czynniki środowiskowe o działaniu prooksydacyjnym (11) 597

Epidemiologia

Epidemiologia grzybic układowych w Europie (5) 276

Etyka zawodowa

Klauzula sumienia w zawodzie farmaceuty (6) 316

Farmacja kliniczna

Farmaceuta kliniczny – odpowiedź na zmieniające się potrzeby społeczne (7) 395

Farmacja przemysłowa

Warunki środowiskowe wpływające na dokładne ważenie w laboratoriach farmaceutycznych (8) 428

Farmakoekonomika

Koszt poczęcia i urodzenia dziecka metodą zapłodnienia pozaustrojowego (3) 123

Farmakologia kliniczna

Zjawisko oporności wielolekowej komórek nowotworowych ze szczególnym uwzględnieniem preparatów platyny (12) 675

Farmakopea

Farmakopea amerykańska – The US Pharmacopeia and National Formulary (4) 179

Farmakopee współczesne i ich harmonizacja (3) 134
Nowości dotyczące roślinnych surowców leczniczych w polskich i europejskich monografiach farmakopealnych 2009–2013. Część I (1) 34

Farmacja społeczna

Indentyfikacja dobrych praktyk zarządzania handlem na rynku farmaceutycznym na przykładzie przedsiębiorstwa farmaceutycznego (8) 419
Przymierze terapeutyczne jako pożądany stosunek społeczny w praktyce aptecznej (8) 413
Zjawisko nadużywania alkoholu wśród młodzieży studenckiej (6) 299

Historia farmacji

Farmakologia medyczna od starożytności do współczesności (5) 258
Geneza oraz rozwój aptekarstwa i przemysłu chemiczno-farmaceutycznego na Kujawach i Pomorzu Gdańskim do 1919/20 r. Studium wstępne (10) 556
Lekarstwo na zaćmę Aglajasa z Bizancjum (7) 367
Najstarsza apteka w Tomaszowie Mazowieckim (8) 436
Od algologii do biotechnologii – 85 lat działalności Katedry i Zakładu Botaniki Farmaceutycznej w Krakowie. Część I, 1930–1971 (4) 183
Od algologii do biotechnologii – 85 lat działalności Katedry i Zakładu Botaniki Farmaceutycznej w Krakowie. Część II, 1971–1999 (5) 240
Proszek od kataru „z gołąbkami” (Jan Czochralski BION) (4) 192

Historia medycyny i farmacji

- Główna Biblioteka Lekarska im. St. Konopki
w Warszawie (5) 249
- Historia lecznictwa uzdrowiskowego na terenie Buska
Zdroju (9) 489
- Historia zwalczania bólu przez człowieka (1) 18
- Wikingowie – „magiczna” medycyna
i ziołolecznictwo (8) 442

Konferencje

- Historia panaceum. Między marzeniem a oszustwem
Bydgoszcz, 28–29 maja 2015 r. (9) 508
- Konferencja Czystość i brud. Higiena
nowożytna (12) 693
- Konferencja naukowa „Nowoczesne techniki
badawcze stosowane w analizie farmaceutycznej
i biomedycznej” (2) 90
- Konferencja PAN pt. „Optymalizacja postaci leku:
nowe rozwiązania technologiczne w dążeniu do
bezpiecznej farmakoterapii” (2) 89
- Sprawozdanie z Konferencji Naukowo-Szkoleniowej
„Falszowanie leków – mit czy
rzeczywistość?” (3) 137
- Trzecia Ogólnopolska Konferencja
Naukowo-Szkoleniowa „Prowadzenie opieki
farmaceutycznej” (5) 274
10. Środkowoeuropejskie Sympozjum Technologii
Farmaceutycznej w Portoroż w Słowenii,
18–20 września 2014 r. (2) 93

Kosmetyki

- Wymagania prawne dotyczące kosmetyków w aspekcie
działań niepożądanych (8) 466

Laboratoria farmaceutyczne – wyposażenie

- Parametry metrologiczne wag nieautomatycznych
stosowanych w laboratoriach
farmaceutycznych (11) 651

Metody badań

- Zastosowanie dokowania molekularnego w badaniach
naturalnych związków bioaktywnych na
przykładzie kapsaicyny (5) 288

Nowe peptydy

- Kisspeptyny – perspektywy w farmakoterapii (1) 15

Nowe substancje lecznicze

- Ektoina – naturalny ekstrakt protektant pozyskiwany
z ekstremofilów. Mechanizm działania
i zastosowanie w produktach leczniczych
i kosmetycznych (6) 305

Nowe techniki analizy

- NMR w nowoczesnej farmacji i medycynie – znaczenie
i przykłady wykorzystania. Część III. NMR
w metabolomice (2) 94

Opieka farmaceutyczna

- Błędy związane z wydawaniem leków. Sytuacja w Polsce
i na świecie (1) 3
- Legalni użytkownicy nier refundowanych leków
psychotropowych w Polsce – badanie
pilotażowe (12) 665
- Stosunki zawodowe między farmaceutą
(apteką) a lekarzem (7) 353
- Usługa farmaceutyczna – powtarzanie recept
sposobem na integrację środowiska lekarskiego
i farmaceutycznego (4) 195
- Wpływ Standardowych Procedur Operacyjnych
na proces udzielania informacji pacjentom

- podczas realizacji recept lekarskich w aptekach
ogólnodostępnych (8) 452

Opinie

- Program wykładów z chemii fizycznej (farmacji
fizycznej) dla studentów 2. roku farmacji jako wynik
34-letniej praktyki (10) 561

Patogeneza chorób

- Mechanizmy epileptogenezy i potencjalne nowe
kierunki terapii padaczki (9) 473
- Terapia genowa padaczki (10) 533
- Wykorzystanie biomarkerów apoptozy w profilaktyce
schorzeń neurodegeneracyjnych (10) 572

Polimery w farmacji

- Kwas hialuronowy i jego pochodne jako składniki
współczesnych produktów leczniczych,
kosmetyków i suplementów diety (1) 48

Praktyka farmaceutyczna

- Recepty lekarskie – zasady wystawiania cz. 1 (8) 424
- Recepty lekarskie – zasady wystawiania.
Część 2 (9) 486
- Recepty lekarskie – zasady wystawiania.
Część 3 (10) 552
- Recepty lekarskie – zasady wystawiania.
Część 4 (11) 615

Prawo farmaceutyczne

- Rękopisma należytego prowadzenia apteki – wybrane
zagadnienia administracyjnoprawne (6) 345
- Rola farmaceuty w procesie substytucji
aptecznej (12) 725
- Zawód technika farmaceutycznego (4) 208

Recenzje

- Katarzyna Hanisz, Wojciech Ślusarczyk: Apteki
i aptekarstwo łódzkie. Apteka przy Placu Wolności
w Łodzi – monografia w serii „Najsłynniejsze polskie
apteki” (3) 140
- Kilka słów o książce Jadwigi Brzezińskiej pt. Problemy
farmaceutyczne w Kołobrzegu do 1945 r. (1) 31
- Pamiętnik XXII Sympozjum Historii Farmacji. Rośliny
w farmacji (5) 267

Repozycjonowanie leków

- Repozycjonowanie leków, czyli jak przekuć porażkę
w sukces (10) 579

Substancje o aktywności biologicznej

- Antyoksydanty endogenne i egzogenne – występowanie
i aktywność biologiczna (9) 511

Synteza leków

- Mikrobiologiczne metody syntezy hormonów
peptydowych i białkowych (4) 215

Technologia postaci leku

- Badanie stabilności zawiesin doustnych
z trimetoprimem, sporządzonych z zastosowaniem
preparatów ORA® (3) 130
- Czynniki wpływające na proces uwalniania substancji
leczniczej z postaci leku warunkujące dostępność
farmaceutyczną (2) 105
- Porównanie szybkości uwalniania pantoprazolu
z tabletek dojelitowych i układów
wielozbiornikowych (5) 231
- Przegląd wybranych zastosowań poloksameru 407
w technologii farmaceutycznej i medycy (7) 400
- Rozwiązania technologiczne w terapii chorób
przyzębia (12) 697

- Wpływ czasu rozpadu tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej na współpracę z pacjentem (4) 173
Wpływ technologii na parametry fizykochemiczne tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej (2) 65
Zastosowanie polimerów pH-wrażliwych w technologii farmaceutycznej (9) 525

Terapia i leki

- BIBF 1120 w terapii angiogennej nowotworów (5) 235
Działania niepożądane leków w obrębie jamy ustnej (10) 561
Farmaceutyki – pomoc czy zagrożenie dla kobiet w ciąży? (7) 373
Fibromialgia – problem kliniczny i terapeutyczny (3) 147
Korzyści kliniczne płynące z plejotropowego działania simwastatyny (6) 312
Leki wpływające na płodność mężczyzn (4) 224
Mechanizmy działania nowych leków przeciwpadaczkowych (11) 629
Mechanizmy działania selektywnych inhibitorów wychwyty zwrotnego serotoniny (SSRI) w depresji (12) 711
Nowe możliwości leczenia hiperlipidemii (5) 282
Poszukiwanie nowych opcji terapeutycznych w zwalczaniu opornych zakażeń bakteryjnych (7) 385
Przyczyny łysienia oraz wybrane metody farmakologiczne i kosmetyczne jego leczenia (2) 111
Skuteczność leków biologicznych w opinii chorych na reumatoidalne zapalenie stawów i zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa (11) 591
Talidomid i jego analogi – zastosowanie we współczesnej terapii (10) 548
Wirusowe infekcje narządu wzroku – etiologia, epidemiologia i leczenie (9) 518
Wybrane przyczyny niewłaściwego stosowania inhibitorów pompy protonowej (12) 705
Zastosowanie karwedilolu u pacjentek z rakiem piersi (4) 176
Zwalczanie bólu alkaloidami opium i ich pochodnymi (2) 70

- Zaburzenia hiperpigmentacyjne skóry oraz farmakologiczne metody ich leczenia (6) 327

Testy laboratoryjne

- Ocena przydatności mikroplytkowego testu Ames MPF™ Penta I w porównaniu z testem wykonywanym metodą standardową zgodnie z OECD 471 (6) 295

Wspomnienia

- Janina Fetlińska kalendarium wspomnień (9) 493
Wspomnienie o dr. n. farm. Stefanie Rostański (1929–2014) (4) 203
Wspomnienie o prof. dr hab. Barbarze Marciniak (1942–2013) (3) 144
Wspomnienie o śp. dr. n. farm. Krzysztofie Dybku (1960–2013) (4) 205

Wydarzenia

- O wystawach obrazów mgr farm. Doroty Krystyny Pastok-Chomickiej w Muzeum Farmacji w Poznaniu i w Bielsku-Białej (na XXIII Sympozjum Historii Farmacji) – „KWIATY POLSKIE” (7) 371
Rola apteki szkoleniowej WUM w edukacji przyszłych pokoleń farmaceutów (2) 84
Wystawa 8th International Warsaw Invention Show (12) 695
IV Międzynarodowe Warsztaty dotyczące Równoważności Biologicznej, Bioanalizy, Dostępności Farmaceutycznej oraz Produktów Biopodobnych (9) 501
10. Warszawski Międzynarodowy Kongres Medyczny Młodych Naukowców (9) 505

Wywiady

- Rozmowa z dr. Wojciechem Kuźmierkiewiczem – wiceministrem zdrowia w latach 1992–97, prezesem zarządu Naukowej Fundacji Polpharmy, wiceprezesem Polskiego Związku Pracodawców Przemysłu Farmaceutycznego (5) 269
Rozmowa z mgr. inż. Zdzisławem Mroczkiem – byłym, wieloletnim dyrektorem ds. produkcji i rozwoju w Polfie Warszawa (10) 563

Indeks Autorów

- Adamus Joanna (2) 94
Anuszevska Elżbieta (6) 295
Balicka Antonina (8) 466
Banasik Przemysław (12) 725
Banaś-Pomietło Agata (12) 686
Barańska Agnieszka (8) 419
Barszczewska-Zagrodzka Iwona (2) 65
Bartos Natalia (5) 231
Białas Piotr (12) 675
Białowąs Wojciech (9) 525
Borczech-Kostańska Magda (2) 111
Borowski Jan (9) 505
Brandys Jerzy (8) 452
Broś Urszula (4) 224
Bukowicki Jarosław (5) 288
Byliniak Michał (1) 3
Chlubek Dariusz (10) 568, (11) 601
Chyła Wojciech T. (3) 134, (4) 179, (5) 258, (8) 428, (11) 651
Czaja Kornelia (2) 94
Czech Anna (12) 697
Czech Marcin (3) 159
Czerniecka Anna (3) 153
Czesławska Małgorzata (3) 130
Ćwiklińska Agnieszka (8) 442
Dąbrowska Katarzyna (3) 159
Deryło Marek (8) 419
Dettlaff Katarzyna (3) 144
Długosz Iwona (5) 282
Donejko Magdalena (8) 466
Doskocz Marek (2) 94
Drop Bartłomiej (8) 419
Drozd Ewa (6) 295
Drozd Janina (6) 295
Drożdzik Marek (4) 224
Duda Małgorzata (11) 619
Dymek Justyna (12) 665
Dziedziejko Violetta (10) 568, (11) 601
Dziwisz Kinga (12) 665
Ekiert Halina (1) 34, (4) 183, (5) 240
Ekiert Radosław Jan (1) 34
Feniąg Agnieszka (11) 619
Fijałkowski Łukasz (5) 276
Filist Monika (9) 505
Froelich Anna (7) 400, (9) 525
Furgala Anna (11) 597
Gawel Karolina (7) 373
Gawlik Maciej (10) 572, (11) 597, (12) 686
Giermaziak Wojciech (1) 18, (2) 70, (5) 249, (9) 493
Głębski Tadeusz (7) 385
Gołda Anna (12) 665
Góra Krzysztof (3) 123
Grimling Bożena (7) 363
Gruchała Katarzyna (12) 725
Gruszecka Katarzyna (12) 679
Gruszkiewicz Magdalena (8) 442
Gryka Malwina (6) 316
Gunia-Krzyżak Agnieszka (2) 111
Hermann Tadeusz Władysław (10) 561
Hermanowski Tomasz (3) 123, (3) 159
Jachowicz Agnieszka (6) 345
Jachowicz Renata (12) 697
Jacyszyn Katarzyna (6) 305
Jamróż Witold (12) 697
Jaroszyński Janusz (8) 424, (9) 486, (10) 552, (11) 615
Jaszewska Edyta (7) 395
Jaźwińska-Tarnawska Ewa (11) 591
Jelińska Anna (3) 144
Jodłowska Elżbieta (2) 94
Jurek Anna (8) 419
Kaliszan Roman (4) 192
Kamiński Tomasz (6) 321
Kapela Marcin (7) 400, (9) 525
Karolewicz Bożena (6) 305
Kasperek Regina (1) 15, (2) 105
Kazula Arkadiusz (9) 473, (10) 533, (11) 629, (12) 711
Kazula Ewa (9) 473, (10) 533, (11) 629
Każmierczak Justyna (4) 195
Komosinska-Vashev Katarzyna (11) 619
Konopska Bogusława (12) 679
Korczak Milena (9) 489
Kosikowska Urszula (9) 518
Kozłowska Mariola (4) 215
Kozłowska-Wojciechowska Małgorzata (2) 84, (6) 316, (7) 353, (7) 395, (8) 413
Kranc Robert (4) 176
Krauze-Baranowska Mirosława (4) 192
Krawczyk Marlena (6) 299
Kruk Joanna (2) 94
Krupa Katarzyna (1) 3
Książdzyna Dorota (12) 705
Kubis Aleksander A. (4) 205
Kuchta Agnieszka (8) 442
Kujawski Jacek (2) 94
Kurkowiak Justyna (2) 65, (4) 173
Kuznicka Barbara (1) 31
Kwiatkowska Bożenna (2) 65, (4) 173
Lech Natalia (3) 130
Limon Janusz (4) 192
Lipska Ilona (1) 55
Łażniewski Michał (5) 288
Majewska Ewa (4) 215
Majewski Jan (3) 140, (4) 203, (7) 371
Malinowski Damian (5) 282
Malm Anna (9) 518
Małecki Maciej (4) 195
Marchewka Zofia (2) 94
Marczewska Jadwiga (6) 295
Makarewicz-Wujec Magdalena (7) 353, (7) 395, (8) 413
Marona Henryk (2) 111, (6) 327
Meler Jan (7) 363
Merks Piotr (1) 3, (2) 84, (4) 195
Mierzwa Aleksandra (2) 65
Mikołajczyk Jerzy (7) 385
Milanowski Bartłomiej (9) 501
Mińko Magdalena (8) 419

- Mizera Józef (11) 597
Mordzak Lena (4) 215
Mucha Igor (8) 460
Muszyńska Bożena (1) 34, (6) 336
Najda Katarzyna (11) 591
Nartowski Karol (6) 305
Niżnik Bartłomiej (7) 373
Nowaczyk Alicja (5) 276
Nowicka Sylwia (9) 518
Ogrodowczyk Magdalena (3) 144
Olbrycht Ewa (9) 505
Olczyk Paweł (11) 619
Olszewska Aleksandra (4) 195
Opoka Włodzimierz (6) 336
Osadnik Kamila (6) 312
Osmalek Tomasz (7) 400, (9) 525
Owczarek Jacek (9) 489
Pach Karol (10) 548
Paciorek Karolina (4) 195
Pakulska-Marchewka Wanda (3) 147
Pańczyk Katarzyna (6) 327
Paradowska Katarzyna (5) 288
Pasker Beata (1) 48
Pawlak Dariusz (6) 321
Piecuch Anna (6) 316, (7) 353, (7) 395, (8) 413
Pluta Janusz (6) 305
Polak Wioletta (12) 665
Poleszak Ewa (1) 15
Polski Andrzej (1) 15
Postołowicz Beata (9) 493
Puchalski Zbigniew (4) 176
Puchalowicz Kamila (11) 601
Pyda Marek (3) 153
Rdzanek Magdalena (3) 159
Rudzki Piotr J. (9) 501
Rusek-Atkinson Dorota (7) 385
Rysiak Edyta (8) 466
Sawicka Anna (2) 84
Serdyńska Katarzyna (5) 282
Sieradzki Edmund (2) 65, (3) 130, (4) 173, (5) 231
Sikora Adam (5) 235
Siudem Paweł (5) 288
Skotnicki Marcin (3) 153
Skowron Agnieszka (8) 452, (12) 665
Skuza Michał (3) 147
Słomiak Krzysztof (1) 3, (4) 195
Sobczak-Żmuda Karolina (1) 48
Sobótka-Polska Karolina (1) 15
Sochacka Jolanta (1) 55
Sosada Marian (1) 48
Specht-Szwoch Zofia (8) 424, (9) 486, (10) 552, (11) 615
Staniak Aleksandra (3) 137
Stanisz Beata (7) 373
Stańczak Andrzej (10) 579
Stawarska Agnieszka (5) 231
Stawarski Tomasz (5) 231
Stebnicka Aleksandra (8) 460
Strug Anna (10) 572
Szczepańska Maja (5) 269, (10) 563
Szczęśniak Maria (7) 363
Szczęśniak Katarzyna (1) 3
Szczucińska Marzena (5) 269, (10) 563
Szczudrawa Iwona (9) 511
Sznitowska Małgorzata (4) 192
Szulc Paulina (2) 94
Szumilak Marta (10) 579
Szydłowski Melchior (5) 282
Śliwa Rafał (4) 195
Ślusarczyk Wojciech (10) 556, (11) 607
Średniawa Martyna (10) 572
Świeczkowski Damian (4) 208
Tadajczyk Konrad (7) 367
Tomasiewicz Beata (11) 591
Tomerska-Kowalczyk Ewa (8) 452
Tomtas Aleksandra (2) 65
Trojanowska Anna (5) 267
Turcza Karolina (4) 183, (5) 240
Ulewicz-Magulska Beata (9) 511
Warwas Maria (12) 679
Waszkielewicz Anna (6) 327
Wegrzyn Paweł (1) 3
Wesołowski Marek (9) 511
Wieczorek Alicja (10) 568
Witczak Krzysztof Tomasz (7) 367, (8) 436
Włodek Joanna (12) 686
Wrona Witold (3) 123
Zacharzewska Anna (2) 94
Zając Magdalena (6) 336
Zarzyka Iwona (3) 153
Zawilska Jolanta B. (3) 147
Zieliński Waldemar (3) 159
Zimmermann Agnieszka (4) 208, (12) 725
Zimmermann Rafał (12) 725

Lista recenzentów zewnętrznych

- **Dr hab. Iwona Arabas** – Instytut Historii Nauki PAN, Warszawa; Muzeum Historyczne m.st. Warszawy
- **Prof. dr hab. Elżbieta Budzisz** – Uniwersytet Medyczny w Łodzi, Katedra Kosmetologii
- **Dr Lucyna Bulaś** – Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej, Katedra Farmacji Stosowanej
- **Dr Przemysław Dorożyński** – Uniwersytet Jagielloński, Collegium Medicum, Wydział Farmaceutyczny, Katedra Technologii Postaci Leku i Biofarmacji
- **Dr Mariola Drozd** – Uniwersytet Medyczny w Lublinie, Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Analityki Medycznej, Katedra i Zakład Farmacji Stosowanej
- **Dr hab. Halina Ekiert** – Uniwersytet Jagielloński, Collegium Medicum, Wydział Farmaceutyczny, Katedra i Zakład Botaniki Farmaceutycznej
- **Prof. dr hab. Zbigniew Fijalek** – Warszawski Uniwersytet Medyczny, Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej, Zakład Bioanalizy i Analizy Leków, Narodowy Instytut Leków, Warszawa
- **Dr Anna Gołda** – Uniwersytet Jagielloński, Collegium Medicum, Wydział Farmaceutyczny, Zakład Farmacji Społecznej
- **Prof. dr hab. Bożenna Gutkowska** – Warszawski Uniwersytet Medyczny, Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej, Katedra i Zakład Technologii Leków i Biotechnologii Farmaceutycznej
- **Dr Katarzyna Hanisz** – Uniwersytet Medyczny w Łodzi, Zakład Historii Medycyny i Farmacji
- **Prof. dr hab. Renata Jachowicz** – Uniwersytet Jagielloński, Collegium Medicum, Wydział Farmaceutyczny, Katedra Technologii Postaci Leku i Biofarmacji
- **Prof. dr hab. Roman Kaliszan** – Gdański Uniwersytet Medyczny, Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej, Katedra Biofarmacji i Farmakodynamiki
- **Dr Małgorzata Knapik-Czajka** – Uniwersytet Jagielloński, Collegium Medicum, Wydział Farmaceutyczny, Zakład Analityki Biochemicznej
- **Prof. dr hab. Zenon Kokot** – Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, Wydział Farmaceutyczny, Katedra i Zakład Chemii Nieorganicznej i Analitycznej
- **Prof. dr hab. Barbara Malawska** – Uniwersytet Jagielloński, Collegium Medicum, Wydział Farmaceutyczny, Katedra Chemii Farmaceutycznej
- **Dr inż. Agnieszka Matera-Witkiewicz** – Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu, Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Analityki Medycznej, Katedra i Zakład Chemii Nieorganicznej
- **Prof. dr hab. Elżbieta Mikiciuk-Olasik** – Uniwersytet Medyczny w Łodzi, Katedra Chemii Farmaceutycznej i Biochemii
- **Prof. dr hab. Krystyna Olczyk** – Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej, Katedra i Zakład Chemii Klinicznej i Diagnostyki Laboratoryjnej
- **Prof. dr hab. Daria Orszulak-Michalak** – Uniwersytet Medyczny w Łodzi, Katedra Biofarmacji
- **Prof. dr hab. Jan Pachecka** – Warszawski Uniwersytet Medyczny, Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej, Katedra Biochemii i Chemii Klinicznej
- **Prof. dr hab. Jerzy Palka** – Uniwersytet Medyczny w Białymstoku, Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej, Zakład Chemii Leków
- **Dr hab. Agnieszka Piwowar** – Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu, Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Analityki Medycznej, Katedra i Zakład Biochemii Farmaceutycznej
- **Prof. dr hab. Janusz Pluta** – Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu, Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Analityki Medycznej, Katedra i Zakład Technologii Postaci Leku
- **Prof. dr hab. Alina Pyka** – Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej, Katedra Chemii Ogólnej i Analitycznej
- **Prof. dr hab. Wiesław Sawicki** – Gdański Uniwersytet Medyczny, Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej, Katedra i Zakład Chemii Fizycznej
- **Dr hab. Marek Simon** – Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, Wydział Lekarski II, Katedra i Zakład Patofizjologii

- **Prof. dr hab. Regina Skorupska-Olędzka** – Warszawski Uniwersytet Medyczny, Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej, Katedra i Zakład Bromatologii
- **Dr hab. Agnieszka Skowron** – Uniwersytet Jagielloński, Collegium Medicum, Wydział Farmaceutyczny, Zakład Farmacji Społecznej
- **Dr hab. Beata Stanisz** – Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, Wydział Farmaceutyczny, Katedra i Zakład Chemii Farmaceutycznej
- **Prof. dr hab. Małgorzata Sznitowska** – Gdański Uniwersytet Medyczny, Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej, Katedra i Zakład Farmacji Stosowanej
- **Dr Elwira Telejko** – Uniwersytet Medyczny w Białymstoku, Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej, Zakład Farmacji Stosowanej
- **Prof. dr hab. Marek Wesolowski** – Gdański Uniwersytet Medyczny, Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej, Katedra i Zakład Chemii Analitycznej
- **Prof. dr hab. Anna Wiela-Hojeńska** – Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu, Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Analityki Medycznej, Katedra i Zakład Farmakologii Klinicznej
- **Prof. dr hab. Witold Wieniawski** – Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego, Warszawa
- **Dr hab. Katarzyna Winnicka** – Uniwersytet Medyczny w Białymstoku, Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej, Zakład Farmacji Stosowanej
- **Prof. dr hab. Jolanta Zawilska** – Uniwersytet Medyczny w Łodzi, Katedra Biofarmacji, Instytut Biologii Medycznej PAN, Łódź
- **Dr Agnieszka Zimmermann** – Gdański Uniwersytet Medyczny, Wydział Nauk o Zdrowiu z Oddziałem Pielęgniarstwa i Instytutem Medycyny Morskiej i Tropikalnej, Oddział Pielęgniarstwa

Procedura recenzowania artykułów naukowych w czasopiśmie „Farmacja Polska”

Procedura recenzowania artykułów jest zgodna z zaleceniami Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego

1. Nadesłane publikacje są poddawane wstępnej ocenie przez redakcję. W przypadku gdy artykuł jest niezgodny z profilem czasopisma lub gdy nie spełnia wymagań regulaminu dla autorów publikujących na łamach „Farmacji Polskiej” jest odsyłany do autora podanego jako osoba do korespondencji.
2. Po zakwalifikowaniu artykułu jako spełniającego wymagania czasopisma, do recenzowania każdej publikacji powoływani są co najmniej dwaj niezależni recenzenci spoza jednostki, przy czym wybrany recenzent musi gwarantować: niezależność opinii, brak konfliktu interesów, wyrażający się w szczególności brakiem relacji osobistych lub służbowych z autorami artykułu.
3. Proces recenzowania przebiega z zachowaniem zasad poufności. Autorzy i recenzenci nie znają swoich tożsamości.
4. Redakcja raz w roku zamieszcza w czasopiśmie listę recenzentów, z którymi współpracowała w danym roku (lista zamieszczona jest na stronie internetowej <http://www.ptfarm.pl/?pid=97>).
5. Recenzja ma formę pisemną (formularz do pobrania na stronie internetowej <http://www.ptfarm.pl/?pid=97>) i kończy się jednoznacznie rekomendacją dopuszczenia artykułu do publikacji lub wnioskiem za jego odrzuceniem.
6. Ostateczna decyzja o kwalifikowaniu lub odrzuceniu publikacji podejmowana jest przez redaktora naczelnego.