



# farmacja polska

TOM 70 · NR 2  
ROK 2014  
ISSN 0014-8261

czasopismo Polskiego Towarzystwa Farmaceutycznego

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

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

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

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

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

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

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

INDEX COPERNICUS  
INTERNATIONAL

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

WSZELKIE PRAWA ZASTRZEŻONE

## KOMITET REDAKCYJNY

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

## REDAKCJA

Redaktor naczelny: dr Bożena Karolewicz

Redaktor techniczny: Tomasz Kuc

## ADRES REDAKCJI

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

## WYDAWCA

Polskie Towarzystwo Farmaceutyczne

Dział Wydawnictw – Redaktor prowadzący: Hanna Plata

00-238 Warszawa, ul. Długa 16

tel./faks 22 635 84 43

tel. 22 831 02 41 w. 15

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

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

Adres dla autorów: redakcja@ptfarm.pl

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

ISSN 0014-8261

Skład i łamanie: Foxrabbit Designers, [www.foxrabbit.pl](http://www.foxrabbit.pl)

Druk: Oficyna Wydawniczo-Poligraficzna Zygmunta Siemieniaka, Ząbki, tel. 22 781 51 02, faks 22 398 78 15, [www.siemieniak.pl](http://www.siemieniak.pl)

Nakład: 5000 egz.

Printed on acid-free paper.



# farmacja polska

TOM 70 · NR 2  
ROK 2014

ISSN 0014-8261

czasopismo Polskiego Towarzystwa Farmaceutycznego

## Spis treści

- 65 TECHNOLOGIA POSTACI LEKU** · Wpływ technologii na parametry fizykochemiczne tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej  
*Iwona Barszczewska-Zagrodzka, Justyna Kurkowiak, Bożenna Kwiatkowska, Edmund Sieradzki, Aleksandra Mierzwa, Aleksandra Tomtas*
- 70 TERAPIA I LEKI** · Zwalczanie bólu alkaloidami opium i ich pochodnymi  
*Wojciech Giermaziak*
- 84 WYDARZENIA** · Rola apteki szkoleniowej WUM w edukacji przyszłych pokoleń farmaceutów  
*Piotr Merks, Anna Sawicka, Małgorzata Kozłowska-Wojciechowska*
- 89 KONFERENCJE** · Konferencja PAN pt. „Optymalizacja postaci leku: nowe rozwiązania technologiczne w dążeniu do bezpiecznej farmakoterapii”
- 90 KONFERENCJE** · Konferencja naukowa „Nowoczesne techniki badawcze stosowane w analizie farmaceutycznej i biomedycznej”
- 91 KONFERENCJE** · Trzecia Ogólnopolska Konferencja Naukowo-Szkoleniowa „Prowadzenie opieki farmaceutycznej”
- 93 KONFERENCJE** · 10. Środkowoeuropejskie Sympozjum Technologii Farmaceutycznej w Portoroż w Słowenii, 18–20 września 2014 roku

## Farmacja po dyplomie

- 94 NOWE TECHNIKI ANALIZY** · NMR w nowoczesnej farmacji i medycynie – znaczenie i przykłady wykorzystania. Część III. NMR w metabolomice  
*Elżbieta Jodłowska, Anna Zacharzewska, Paulina Szulc, Joanna Adamus, Kornelia Czaja, Marek Doskocz, Zofia Marchewka, Joanna Kruk, Jacek Kujawski*
- 105 TECHNOLOGIA POSTACI LEKU** · Czynniki wpływające na proces uwalniania substancji leczniczej z postaci leku warunkujące dostępność farmaceutyczną  
*Regina Kasperek*
- 111 TERAPIA I LEKI** · Przyczyny łysienia oraz wybrane metody farmakologiczne i kosmetyczne jego leczenia  
*Agnieszka Gunia-Krzyżak, Magda Borczuch-Kostańska, Henryk Marona*

## Table of Contents

- 65 DRUG FORM TECHNOLOGY** · The influence of technology on physicochemical parameters for orodispersible tablets  
*Iwona Barszczewska-Zagrodzka, Justyna Kurkowiak, Bożenna Kwiatkowska, Edmund Sieradzki, Aleksandra Mierzwa, Aleksandra Tomtas*
- 70 THERAPY AND DRUG** · Fighting pain by using opium alkaloids and their derivatives  
*Wojciech Giermaziak*
- 84 EVENTS** · The role of virtual training pharmacy in education of future generations of pharmacists at the Faculty of Pharmacy, Medical University of Warsaw  
*Piotr Merks, Anna Sawicka, Małgorzata Kozłowska-Wojciechowska*
- 89 CONFERENCES** · Conference of the Polish Academy of Sciences „Optimization of dosage form: The new technological solutions in the pursuit of safe pharmacotherapy”
- 90 CONFERENCES** · Scientific Conference „Modern research techniques used in the pharmaceutical and biomedical analysis”
- 91 CONFERENCES** · Third Scientifically and Training Nationwide Conference entitled „Leading pharmaceutical care”
- 93 CONFERENCES** · 10<sup>th</sup> Central European Symposium on Pharmaceutical Technology, Portorož, Slovenia, 18–20 September, 2014

## Postgraduate pharmacy

- 94 NEW TECHNIQUES OF ANALYSIS** · The NMR spectroscopy in modern pharmacy and medicine – importance and examples of utilization. Part III. NMR in metabolomics  
*Elżbieta Jodłowska, Anna Zacharzewska, Paulina Szulc, Joanna Adamus, Kornelia Czaja, Marek Doskocz, Zofia Marchewka, Joanna Kruk, Jacek Kujawski*
- 105 DRUG FORM TECHNOLOGY** · Factors affecting on the release process of drug from dosage form conditioning of the pharmaceutical availability  
*Regina Kasperek*
- 111 THERAPY AND DRUG** · The causes of alopecia and selected pharmaceutical and cosmetic methods of its therapy  
*Agnieszka Gunia-Krzyżak, Magda Borczuch-Kostańska, Henryk Marona*

# Wpływ technologii na parametry fizykochemiczne tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej

Iwona Barszczewska-Zagrodzka<sup>1</sup>, Justyna Kurkowiak<sup>2</sup>, Bożenna Kwiatkowska<sup>1</sup>, Edmund Sieradzki<sup>1</sup>, Aleksandra Mierzwa<sup>1</sup>, Aleksandra Tomtas<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Zakład Farmacji Stosowanej, Katedra Farmacji Stosowanej i Bioinżynierii, Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Analityki Medycznej, Warszawski Uniwersytet Medyczny

<sup>2</sup> Zakład Chemii Fizycznej, Katedra Farmacji Stosowanej i Bioinżynierii, Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Analityki Medycznej, Warszawski Uniwersytet Medyczny

Adres do korespondencji: Edmund Sieradzki, ul. Banacha 1, 02-097 Warszawa, e-mail: edmund.sieradzki@wum.edu.pl

## Wstęp

Tabletki rozpadające się w jamie ustnej (*orodispersible tablet*, ODT) to jedna z najbardziej nowoczesnych stałych doustnych postaci leku. Ich wytwarzanie związane jest z udoskonaleniem postaci, jaką jest tabletkę, pod względem łatwości aplikacji i zwiększenia efektywności leczenia. Poprzez kontakt z zawartą w ślinie wodą tabletkę rozpada się lub rozpuszcza, uwalniając substancję leczniczą, co pozwala na uzyskanie wysokiego stężenia początkowego w osoczu krwi, które jednocześnie wiąże się z natychmiastowym działaniem. Dlatego też tabletki ODT znajdują zastosowanie w przypadku leków działających przeciwbólowo, przeciwwymiotnie, neuroleptycznie, antyalergicznie, sercowo-naczyniowo oraz tych używanych w trakcie leczenia zaburzeń erekcji. Oprócz tego stosowane są również w chorobach przewlekłych, przede wszystkim w leczeniu schorzeń centralnego układu nerwowego, przewodu pokarmowego czy cukrzycy. ODT opracowywane są głównie z myślą o pacjentach, którzy mają trudności z połykaniem (dysfagią) lub u których lek musi zadziałać jak najszybciej [1, 2].

Zastosowanie tabletek ODT posiada wiele zalet, takich jak [2-4]:

- łatwość aplikacji, która jest ważna w przypadku pacjentów niemogących połykać (np. z niewydolnością nerek), mających problemy z połykaniem czy też z dostosowaniem się do zaleceń lekarza;
- nie jest wymagana umiejętność żucia (starsi pacjenci, bardzo małe dzieci);
- mogą z nich korzystać pacjenci niemający łatwego dostępu do wody (np. podróżujący), obłożnie chorzy;

## The influence of technology on physicochemical parameters for orodispersible tablets

Tablets ODT (orodispersible tablet) are a solid form of the drug, which are characterized by degradation of less than 3 min. Such a short disintegration time allows for multiple improvements. These include, inter alia, elimination the process of swallowing and a significant improvement in compliance. The key role play production technology and the appropriate choice of excipients, especially disintegrants which allow quick disintegration. In the Department of Applied Pharmacy developed a technology of oral dispersible tablets with paracetamol, prepared by direct compression and wet granulation. Determined the influence of the used excipients on the mechanical properties and disintegration time of the tablets. Studied the effect of grain size on the properties of the resulting tablets. It has been shown that the conversion of sorbitol to mannitol, the addition of starch, lactose, and Methocel lower viscosity affect the disintegration time of tablets, reducing it, and the granulation process increases the disintegration time of tablets ODT.

**Keywords:** orodispersible tablets, disintegration time, paracetamol.

© Farm Pol, 2014, 70(2): 65-69

- możliwość zamaskowania nieprzyjemnego smaku wielu substancji leczniczych, co jest szczególnie ważne w przypadku leków dla dzieci;
- wchłanianie substancji leczniczej już w jamie ustnej, a także w gardle, przełyku (duże stężenie początkowe substancji – szybkie działanie);
- absorpcja przedżołądkowa może mieć wpływ na zmniejszenie dawki leku oraz na poprawę skuteczności leczenia w wyniku zmniejszenia efektów ubocznych;
- większa dokładność dozowania niż w przypadku leków w postaci płynnej;
- poprawa jakości życia.

Farmakopea Polska IX definiuje tabletki ODT jako: „niepowlekane tabletki przeznaczone do umieszczania w jamie ustnej, gdzie ulegają szybkiemu rozproszeniu przed połknięciem”. Dodatkowo Farmakopea podaje czas rozpadu dla tych tabletek, który powinien wynosić maksymalnie 3 minuty [5]. Wytyczne FDA z 2008 r. mówią o tym, że należy tak konstruować te tabletki, aby ich czas rozpadu nie przekraczał 30 sekund [6].

Właściwość szybkiego rozpadu ODT związana jest z nagłym przedostawianiem się wody do matrycy tabletki, dlatego też badania w kierunku optymalizacji technologii zawierają kwestie dotyczące: zwiększenia porowatości struktury tabletki, substancji zwiększających jej rozpad oraz użycia składników bardzo dobrze rozpuszczalnych w wodzie podczas tabletkowania. ODT otrzymuje się przy pomocy różnych metod: liofilizacji, tabletkowania bezpośredniego lub po uprzedniej granulacji, formowania, suszenia rozpyłowego, sublimacji, nanonizacji, ekstruzji, tworzenia szybko rozpuszczalnych filmów. Uzyskane dzięki nim tabletki mogą różnić się między sobą m.in. czasem rozpadu, wytrzymałością mechaniczną czy też stabilnością dawki i postaci leku [2].

Niezależnie od sposobu wytwarzania, tabletki powinny spełniać określone wymagania [2, 3, 4]:

- rozpad/rozpuszczanie tabletki w ciągu kilkunastu sekund;
- nie powinny wymagać popijania wodą;
- powinny zapewniać odpowiednio wysoką dawkę leku;
- zgodność z substancjami pomocniczymi;
- przyjemny smak;
- powinny pozostawiać minimalną ilość substancji po podaniu doustnym;
- powinny mieć wystarczającą wytrzymałość podczas procesów produkcji oraz małą wrażliwość na czynniki środowiska, takie jak temperatura czy wilgotność;
- produkcja i pakowanie powinny odbywać się przy pomocy opracowanych technologii i dostępnych opakowań, żeby obniżyć koszty ich wytwarzania.

## **Materiały i metody**

**Substancja lecznicza:**  
paracetamol

**Substancje pomocnicze:**  
sorbitol, mannitol, laktoza, skrobia, stearynian magnezu, aerosil, celuloza mikrokrystaliczna, sól sodowa kroskarmelozy, poliwinylpirolidon, Methocel MC, Methocel E50, Methocel K15

**Odczynniki chemiczne:**  
aqua destillata, etanol 96°

## **Aparatura:**

- tabletkarka uderzeniowa KORSCHE, typ EKO, ERWEKA
- suwmiarka elektroniczna VERNIER, CALIPER 150 × 0,05 mm
- twardościomierz, typ TBT/S, ERWEKA
- friabilator, typ TA3R, ERWEKA
- waga analityczna, RADWAG AS 310/X
- waga, AXIS AD 2000

## **Opracowanie metody:**

Przygotowano 3 wyjściowe serie tabletek z paracetamolem i zbadano czas rozpadu tych serii. Wszystkie serie tabletek wykonywane były na tabletkarce uderzeniowej o takiej samej szerokości stempla – 10 mm oraz o tej samej sile nacisku stempla. Średnia masa tabletki wynosiła 250 mg ± 12,5 mg, a zawartość substancji czynnej wynosiła 50 mg/tab.

Trzy pierwsze składy podstawowe zostały odrzucone ze względu na obecność Vivapuru 101 oraz sorbitolu, które stwarzały trudności w uformowaniu jednolitej masy tabletkowej; tabletki wytworzone z ich użyciem miały czas rozpadu przekraczający 15 minut.

W kolejnym etapie badań przystąpiono do modyfikacji i opracowano 10 składów mas tabletkowych, z których każdy zawierał 50 mg paracetamolu, 5 mg Aerosilu i 5 mg stearynianu magnezu na 250 mg całej masy tabletki. Pozostałe składniki i ich ilości, różniące między sobą poszczególne masy tabletkowe, zostały umieszczone w **tabeli 1**.

Wykonane modyfikacje pozwoliły na utworzenie 10 serii, po 30 tabletek każda, sporządzonych metodą tabletkowania bezpośredniego, oraz 10 serii, po 30 tabletek każda, wytworzonych metodą tabletkowania z uprzednią granulacją, spełniających wymagania farmakopealne dotyczące czasu rozpadu, a różne kombinacje substancji pomocniczych pozwoliły wyciągnąć wnioski na temat przydatności tych substancji w formowaniu tabletek o szybkim rozpadzie w jamie ustnej.

## **Wytworzenie tabletek metodą tabletkowania bezpośredniego (metoda 1)**

Odważono dokładnie paracetamol i substancje pomocnicze w celu otrzymania 30 tabletek. Następnie całość mieszano w moździerzu przez 15 min w celu uzyskania homogennej kompozycji masy tabletek. Proces metodą tabletkowania bezpośredniego przeprowadzono w tabletkarce uderzeniowej, używając stempla o śr. 10 mm.

## **Wytworzenie tabletek metodą tabletkowania po uprzedniej granulacji na mokro (metoda 2)**

Odważono dokładnie paracetamol i substancje pomocnicze w celu otrzymania 30 tabletek.

**Tabela 1.** Substancje pomocnicze i ich funkcje

Nr serii	Substancja	Ilość [mg]	Funkcja	Nr serii	Substancja	Ilość [mg]	Funkcja
1.	Mannitol	149,0	wypełniająca	6.	Mannitol	149,0	wypełniająca
	Primellosa	10,0	rozsadzająca		Krospowidon	10,25	rozsadzająca
	Skrobia	31,0	rozsadzająca		Skrobia	30,75	rozsadzająca
2.	Mannitol	149,0	wypełniająca	7.	Mannitol	139,0	wypełniająca
	Krospowidon	15,5	rozsadzająca		Methocel MC	20,0	rozsadzająca
	Methocel K15	10,0	rozsadzająca		Skrobia	31,0	rozsadzająca
	Skrobia	15,5	rozsadzająca	8.	Mannitol	139,0	wypełniająca
3.	Mannitol	149,0	wypełniająca		Methocel E50	20,0	rozsadzająca
	Krospowidon	20,5	rozsadzająca	Skrobia	31,0	rozsadzająca	
	Skrobia	20,5	rozsadzająca	9.	Mannitol	139,0	wypełniająca
4.	Laktoza	149,0	wypełniająca		Methocel MC	20,0	rozsadzająca
	Krospowidon	15,5	rozsadzająca		Skrobia	15,5	rozsadzająca
	Methocel K15	10,0	rozsadzająca	Laktoza	15,5	wypełniająca	
	Skrobia	15,5	rozsadzająca	10.	Mannitol	139,0	wypełniająca
5.	Laktoza	149,0	wypełniająca		Methocel E50	20,0	rozsadzająca
	Krospowidon	20,5	rozsadzająca		Skrobia	15,5	rozsadzająca
	Skrobia	20,5	rozsadzająca		Laktoza	15,5	wypełniająca

Następnie całość zwilżono odpowiednią ilością etanolu 96°. Otrzymany granulát pozostawiono na 24 godz. w temperaturze 20°C. Po tym czasie odważono dokładnie pozostałe substancje pomocniczej i mieszano z granulatem przez 15 minut. Proces tabletkowania przeprowadzono w tabletkarce uderzeniowej, używając stempla o śr. 10 mm.

### Badania wykonanych tabletek

Otrzymane tabletki zostały poddane badaniom, takim jak: ocena wyglądu tabletek, jednolitość masy pojedynczych tabletek, badania wytrzymałości mechanicznej. Głównym kryterium oceny i kwalifikacji wykonanych tabletek jako tabletek ODT było zbadanie czasu rozpadu, który nie mógł przekraczać 3 minut.

### Badanie czasu rozpadu tabletek ODT

Zbadano czas rozpadu, stosując test opatentowany przez Motohiro i wsp. [7]. 5 tabletek umieszczono pojedynczo, na metalowej siatce nr 10 (wielkość oczek 2 mm), a następnie nakrapiano na każdą z nich wodę o temp. 20°C, z biurety, z szybkością 4 ml/min. Czas potrzebny do całkowitego przejścia tabletki przez siatkę odnotowywano jako czas rozpadu. Zgodnie z wymaganiami Farmakopei Polskiej, czas rozpadu tabletek szybko rozpadających się w jamie ustnej nie powinien przekraczać 3 minut.

W tabelach 2 i 3 umieszczono średnie wyniki badań dla poszczególnych serii tabletek, natomiast **rycyna 1** stanowi graficzną prezentację czasów rozpadu dla poszczególnych serii.

**Tabela 2.** Średnie wyniki badań tabletek ODT otrzymanych metodą tabletkowania bezpośredniego

Nr serii	Średnia masa [mg]	Średnia grubość [mm]	Średnia średnica [mm]	Współczynnik twardości T [kg/mm <sup>2</sup> ]	Współczynnik łamliwości σ [kg/mm <sup>2</sup> ]	Ubytek masy [%]	Czas rozpadu [min]
1.	247,5 ± 9,9	4,15	10,06	0,068	0,02	0,40	0,56
2.	248,9 ± 3,5	4,21	10,05	0,022	0,03	1,60	1,69
3.	245,4 ± 7,0	4,17	10,06	0,107	0,09	1,21	1,67
4.	247,8 ± 3,5	4,11	10,06	0,103	0,09	0,40	2,61
5.	249,0 ± 4,5	4,12	10,05	0,035	0,06	1,21	1,15
6.	245,8 ± 4,5	4,17	10,05	0,000	0,01	2,44	1,11
7.	242,5 ± 4,8	4,05	10,02	0,096	0,17	0,40	1,49
8.	247,0 ± 8,4	4,12	10,02	0,000	0,00	3,60	1,29
9.	248,0 ± 4,2	4,08	10,03	0,001	0,06	0,80	2,27
10.	252,1 ± 7,4	4,15	10,03	0,001	0,05	2,00	1,66

**Tabela 3.** Średnie wyniki badań tabletek ODT otrzymanych metodą tabletkowania po uprzedniej granulacji na mokro

Nr serii	Średnia masa [mg]	Średnia grubość [mm]	Średnia średnica [mm]	Współczynnik twardości T [kg/mm <sup>2</sup> ]	Współczynnik łamliwości σ [kg/mm <sup>2</sup> ]	Ubytek masy [%]	Czas rozpadu [min]
1.	247,0 ± 4,3	3,99	10,06	0,151	0,17	0,81	0,68
2.	246,0 ± 4,7	4,05	10,05	0,100	0,16	0,81	5,61
3.	247,8 ± 4,2	4,04	10,06	0,135	0,18	0,81	4,04
4.	248,9 ± 7,4	4,04	10,07	0,047	0,10	0,81	5,30
5.	251,0 ± 6,3	4,05	10,05	0,058	0,01	2,00	1,01
6.	248,9 ± 4,3	4,05	10,06	0,148	0,10	0,81	1,48
7.	249,5 ± 5,4	4,04	10,04	0,009	0,09	1,59	1,61
8.	248,4 ± 3,3	4,07	10,04	0,000	0,00	6,10	1,26
9.	249,0 ± 4,4	4,01	10,03	0,000	0,06	0,81	1,29
10.	246,8 ± 3,4	4,07	10,03	0,000	0,00	7,17	1,09

## Analiza statystyczna

Ocenę statystyczną przeprowadzono za pomocą testu t-Studenta, Cochrań-Coxa lub testu Manna-Whitneya. Wybór testu zależał od wyniku testu normalności Shapiro-Wilka i testu F jednorodności wariancji. Korelację między badanymi własnościami obliczono za pomocą współczynnika rang Spearmana. Wszystkie testy wykonano na poziomie istotności 0,05.

## Wyniki i omówienie

Tabletki wszystkich serii miały białą barwę, jednolitą gładką powierzchnię bez plam i uszkodzeń, z równymi brzegami. Technologia otrzymywania nie miała wpływu na wygląd tabletek, jak również na ich grubość i wielkość. Wartości tych parametrów spełniały normy farmakopealne. Wyniki badania jednolitości masy dla obu metod otrzymywania były zgodne z wymaganiami FP IX.

W pierwszym badaniu określającym wytrzymałość mechaniczną (w badaniu twardości), tylko dwie serie uzyskały odpowiednio duży współczynnik twardości ( $>0,1 \text{ kg/mm}^2$  – norma farmakopealna). Największy współczynnik twardości T ( $0,107 \text{ kg/mm}^2$ ) uzyskał skład nr 3, który, oprócz substancji znajdujących się w każdym składzie, zawierał manitol, skrobię i krospowidon. Najmniejszymi (zerowymi) wartościami współczynnika twardości T charakteryzowały się składy nr 6, 8 oraz 9, 10. Zastosowanie procesu granulacji na mokro zwiększyło statystycznie istotnie twardość tabletek o numerach

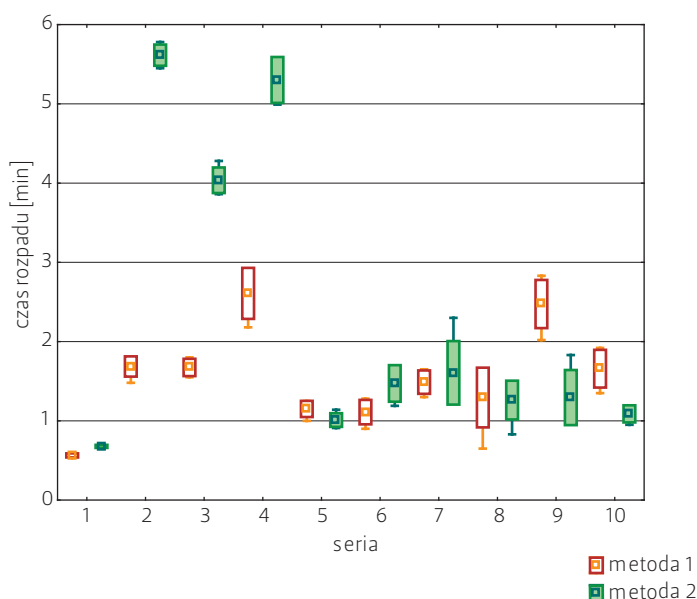
serii 1, 2 i 6 w porównaniu do tych samych otrzymanych metodą tabletkowania bezpośredniego, zwiększając ją na tyle, że współczynnik twardości przekroczył wartość  $0,1 \text{ kg/mm}^2$ . Dla serii nr 3, 5, 8, 9 i 10 współczynnik ten nie zmienił się znacząco, natomiast dla serii nr 4 i 7 wartość współczynnika istotnie się zmniejszyła. Znalezione statystycznie istotną korelację pomiędzy twardością a zawartością krospowidonu, przy czym silniejsza zależność została odnotowana dla metody granulacji na mokro, gdzie średni współczynnik twardości dla tabletek z krospowidonem wynosił  $0,098 \text{ kg/mm}^2$ , natomiast bez krospowidonu  $0,032 \text{ kg/mm}^2$ . Jednocześnie zaobserwowano, że zawartość Methocelu wpływa na zmniejszenie się współczynnika twardości w obydwu metodach, przy czym w metodzie 2 różnica ta jest znacząca. Odpowiedni średni współczynnik twardości dla tabletek bez Methocelu wynosi  $0,12 \text{ kg/mm}^2$  natomiast z zawartością Methocelu  $0,03 \text{ kg/mm}^2$ .

Ocena dokładności dozowania, wykonana dla wszystkich serii tabletek, obu metod otrzymywania, pozwala stwierdzić, że tabletki zostały prawidłowo odważone, o czym świadczą współczynniki zmienności, nie przekraczające wartości  $\pm 4,5\%$ .

W badaniu łamliwości nie ma określonych norm farmakopealnych, wyznacza się jedynie współczynnik łamliwości. Wyniki wskazały, że najmniejszą siłę potrzebną do zgniecenia tabletki wykonanej w procesie tabletkowania bezpośredniego potrzebowały składy nr 6 i 8, a największą skład nr 7. Granulacja na mokro zwiększyła współczynniki łamliwości dla tabletek serii nr 1, 2, 3 i 6. W przypadku serii nr 5, 7 i 10 odporność na złamanie uległa zmniejszeniu, a na serie nr 4, 8 i 9 granulacja nie miała istotnego wpływu.

W badaniu ścieralności określa się procentowy ubytek masy, który nie powinien być większy niż 1%. Badanie wykazało, że większość składów wykonanych w procesie tabletkowania bezpośredniego nie spełniło norm i osiągnęło ubytek większy niż 1,0%. Były to składy nr 2, 3, 5, 6, 8, 10. W przypadku serii nr 2, 3 i 6 otrzymanych metodą granulacji na mokro, ubytek ten zmniejszył się w stosunku do metody tabletkowania bezpośredniego, a w odniesieniu do składów 2 i 3 zmniejszył się poniżej 1,0%. Odporność na ścieralność serii 7, 8 i 10 istotnie się zmniejszyła po granulacji, natomiast dla serii 4, 5 i 9 proces technologiczny nie ma wpływu na ubytek masy.

Wyniki badań wytrzymałości mechanicznej wskazały na to, że najbardziej odporne były tabletki wykonane z serii o nr 1, 2, 3 i 6, a proces granulacji dodatkowo ją zwiększa. W przypadku serii 4, 5, 7, 8, 9 i 10 granulacja powoduje zmniejszenie odporności mechanicznej lub nie ma na nią istotnego wpływu.



**Rycina 1.** Czas rozpadu tabletek w poszczególnych seriach wykonanych w procesie tabletkowania bezpośredniego (metoda 1) oraz z uprzednią granulacją (metoda 2)

Badanie czasu rozpadu potwierdziło, iż tabletki ze wszystkich serii wykonanych metodą tabletkowania bezpośredniego można zaliczyć do kategorii tabletek ODT, ponieważ ich czas rozpadu mieścił się w normie <3 min (**rycina 1**). Skład nr 1 wykazał się najszybszym czasem rozpadu (0,57 min). Pozostałe składy osiągnęły podobne do siebie wyniki, oscylujące w granicach 1,50 minuty. Najdłuższy czas rozpadu, lecz nadal mieszczący się w granicach farmakopealnych, wykazywała seria nr 4 (2,60 min). Serie o numerach 2, 3, i 4 tabletek otrzymywanych metodą granulacji na mokro rozpadają się w czasie dłuższym niż 3 minuty. Porównując czasy rozpadu poszczególnych serii tabletek, dla obu metod otrzymywania, można zauważyć, że wyniki serii 1, 2, 3, 4 i 6, dla tabletek otrzymywanych metodą granulacji są wyższe niż dla tych otrzymywanych metodą tabletkowania bezpośredniego. W przypadku serii 5, 9 i 10 czasy rozpadu tabletek otrzymywanych metodą granulacji są niższe w porównaniu do czasów rozpadu tabletek otrzymywanych metodą tabletkowania bezpośredniego. Dla serii 7 i 8 metoda otrzymywania nie ma istotnego wpływu na czas rozpadu.

Znaleziono statystycznie istotną ujemną korelację między czasem rozpadu a zawartością skrobi, przy czym silniejsza jest dla metody tabletkowania bezpośredniego ( $R=-0,72$ ), niż dla metody granulacji ( $R=-0,39$ ).

Zawartość Methocelu również wpłynęła na czas rozpadu badanych tabletek. Dla metody granulacji na mokro czas rozpadu tabletek z Methocelem wynosił średnio 2,68 min, podczas gdy dla tabletek bez Methocelu czas wynosił 1,80 min. Mniejszą różnicę, choć również statystycznie istotną, odnotowano dla metody tabletkowania bezpośredniego. Odpowiednie czasy wynosiły 1,87 min oraz 1,12 min.

### Wnioski:

Na podstawie przeprowadzonych badań można stwierdzić:

1. Dodatek Methocelu wydłuża czas rozpadu średnio o 0,75 min w metodzie 1 oraz średnio o 0,88 min w metodzie 2, przy czym czas rozpadu tabletek z dodatkiem Methocelu rośnie wraz ze wzrostem jego lepkości.
2. Dodatek Methocelu wpływa na zmniejszenie współczynnika twardości w metodzie 1 średnio o 0,015 kg/mm<sup>2</sup> i odpowiednio w metodzie 2 średnio o 0,097 kg/mm<sup>2</sup>.
3. Znaleziono statystycznie istotną korelację między zawartością skrobi oraz czasem rozpadu tabletek; dla metody tabletkowania bezpośredniego na poziomie -0,72, natomiast dla metody granulacji na mokro na poziomie -0,39.
4. Proces granulacji wydłuża czas rozpadu badanych tabletek średnio o 0,77 min oraz zwiększa ich wytrzymałość mechaniczną średnio o 50%.
5. Znaleziono statystycznie istotną korelację między zawartością krospowidonu a twardością tabletek; dla metody tabletkowania bezpośredniego na poziomie 0,38, natomiast dla metody granulacji na mokro na poziomie 0,47.
6. W metodzie tabletkowania bezpośredniego jedynie seria 4 spełnia wszystkie normy dotyczące zarówno współczynnika twardości, ścieralności, jak i czasu rozpadu, natomiast w metodzie granulacji na mokro są to odpowiednio serie 1 oraz 6.

Otrzymano: 2014.01.07 · Zaakceptowano: 2014.01.25

### Piśmiennictwo

1. Jachowicz R., Krupa A.: Tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej. Kierunki badań, technologie. Część I, Farmacja Polska 2010, 66(6): 443-446.
2. Wróblewska M., Winnicka K.: Tabletki rozpadające się w jamie ustnej. Technologie otrzymywania; Farmacja Polska 2012, 68(7): 473-481.
3. Ghaste R. P., Chougule D.D., Shah R.R., Ghodke D.S.: Fast dissolving tablets: An overview, Pharmaceutical Information 2010, 8(2). <http://www.pharmainfo.net/reviews/fast-dissolving-tablets-overview> (stan z 11.08.2013).
4. Shukla D., Chakraborty S., Singh S., Mishra B.: Mouth dissolving tablets I: An overview of formulation technology, Sci. Pharm. 2009, 77: 309-326.
5. Farmakopea Polska, wydanie IX, tom I, Polskie Towarzystwo Farmaceutyczne, Warszawa 2011.
6. FDA Guidance for Industry, Orally disintegrating tablets (FDA, Rockville, MD), [www.fda.gov/cder/guidance/index.htm](http://www.fda.gov/cder/guidance/index.htm), December 2008.
7. Motohiro O., Hayakawa E., Ito K., Tokuno M., Morimoto K., Watanaabe K.: Intrabuccally rapidly disintegrating tablet, US Patent Application 20010014340, 16.08.2001.

# Zwalczanie bólu alkaloidami opium i ich pochodnymi

Wojciech Giermaziak

Główna Biblioteka Lekarska im. Stanisława Konopki, Warszawa

Adres do korespondencji: Wojciech Giermaziak, ul. Chocimska 22, 00-791 Warszawa, e-mail: w.giermaziak@mz.gov.pl

**Fighting pain by using opium alkaloids and their derivatives** · Pain is always a subjective feeling and not always repercussion of a specific malicious stimulus. In terms of the duration, its division was adopted on acute pain lasting up to three months and chronic pain lasting more than six months. The pathogenesis of chronic pain includes two types of pain: nociceptive and neuropathic pain. In the process of treating pain there is commonly used fundamental principle of the three-step analgesic ladder, according to the World Health Organization. Opioids play, a very important and often quite salutary role in the analgesic ladder for pain sufferers.

**Keywords:** acute pain, chronic pain, nociception, opioids.

© Farm Pol, 2014, 70(2): 70-83

Odczucie bólu towarzyszy egzystencji wszystkich istot żywych. Jest zjawiskiem powszechnym, towarzyszącym także człowiekowi od początku istnienia ludzkości, nawiedza go wielokrotnie w ciągu całego życia i jest bardzo intensywnym osobistym przeżyciem. To niezwykle skomplikowane zjawisko doczekało się w trakcie rozwoju medycyny wielu różnych definicji, żadna jednak nie ujmowała w pełni wszystkich aspektów tego zjawiska.

Badania nad bólem nie są jeszcze na takim etapie, a same doznania bólowe są tak zróżnicowane, że mimo tak wszechobecnego i tak szeroko opisywanego zjawiska jakim jest ból, dotychczas nie udało się wypracować satysfakcjonującej jego definicji (1).

Ból, jako jeden z głównych przeciwników dobrej jakości życia, stanowi przedmiot szczególnego zainteresowania, stając się tematem różnych kongresów naukowych. Jest bez wątpienia jednym z najistotniejszych problemów zdrowotnych. Stanowi jeden z najważniejszych objawów chorobowych, będących najczęstszym powodem zgłaszania się pacjenta do lekarza.

„Ból jest nieprzyjemną reakcją czuciową i emocjonalną wywołaną przez różne bodźce zewnętrzne

(mechaniczne, chemiczne, termiczne), które są związane z rzeczywistym lub potencjalnym uszkodzeniem tkanek” (2). „Ból jest odczuciem całkowicie subiektywnym, nie poddającym się ocenom typu laboratoryjnego... Na przeżywanie bólu wpływają nie tylko czynniki wywołujące go: mechaniczne, termiczne, chemiczne czy też chorobowe, ale również czynniki psychiczne, uwarunkowania kulturowe, a prawdopodobnie również wpływy genetyczne” (3).

Ból występuje w części lub częściach ciała, zawsze jest nieprzyjemny i dlatego jego doznanie stanowi przeżycie emocjonalne. Spełnia ważną rolę ostrzegawczą, informującą o działaniu szkodliwych czynników zewnętrznych bądź wewnętrznych, sygnalizując powstanie procesu patologicznego, np. stan zapalny, ból z niedokrwienia.

Ból (łac. *dolor*, gr. *algos*, *odyne*) według definicji przyjętej w 1979 r. przez Komisję Taksonomii Międzynarodowego Stowarzyszenia Badania Bólu: „...jest nieprzyjemnym, doznaniem czuciowym i emocjonalnym związanym z rzeczywistym lub potencjalnym uszkodzeniem tkanki, lub opisywanym w kategoriach takiego uszkodzenia” (4).

Ból jest uznawany za najważniejszy objaw w medycynie i jest zawsze zjawiskiem subiektywnym. Przez całe życie człowiek doświadcza coraz to innych rodzajów doznań bólowych, których uczy się przez indywidualne przeżycie. Biolodzy uznają, że bodźce powodujące ból niosą potencjalne zagrożenie uszkodzenia tkanek. Dlatego mianem bólu określa się przeżycie, które łączy się właśnie z rzeczywistym lub potencjalnym uszkodzeniem tkanek.

Między miejscem zadziałania czynnika uszkadzającego tkanki a percepcją bólu zachodzą złożone zjawiska neurofizjologiczne i neurochemiczne. Proces wykrywania i sygnalizowania obecności bodźca uszkadzającego nazywa się nocycepcją. Jest to całokształt procesów fizjologicznych związanych



z działaniem bodźców lub czynników szkodliwych na organizm, ich identyfikacji i oceny. Proces ten przebiega na czterech poziomach układu nerwowego.

Przetwarzanie bodźca szkodliwego (nocyceptywnego) w zakończeniach włókien nerwów obwodowych na impuls elektryczny określany jest mianem transdukcji. Impuls elektryczny wywołuje postępującą dośrodkowo depolaryzację czuciowych włókien nerwowych (C, A delta) w nerwach obwodowych do zwojów rdzeniowych (neuron I rzędu), a następnie do rogów tylnych rdzenia kręgowego, skąd impuls dociera do wzgórza drogami dośrodkowymi rdzeniowo-wzgórzowymi oraz do pnia mózgu (neuron II rzędu). Trzecim neuronem są połączenia wzgórkowo-korowe. Proces ten zwany jest transmisją. Kolejnym procesem jest modulacja, w której impuls nocycceptywny w swoim przebiegu, ulegając daleko idącym zmianom, może być wzmocniony lub zahamowany. Miejscem tych zmian są przede wszystkim rogi tylne rdzenia, gdzie funkcjonuje szereg neuronów i struktur subkomórkowych, mających właściwości wzmacniające siłę bodźca lub hamujące jego aktywność. Do układu modulującego należy również twór siatkowy w pniu mózgu oraz tak zwany hamujący układ zstępujący. W procesie modulacji mogą również brać udział dośrodkowe włókna nerwowe nienależące do układu nocycceptywnego (A beta). Ostatecznym wynikiem tych zjawisk jest percepcja (analiza bodźców w korze mózgowej), która współdziała z osobniczą konstrukcją emocjonalną, dając końcowe subiektywne doznanie zmysłowe, jakim jest ból (3).

## Nocycepcja

Nocyceptory (receptory układu nocycceptywnego; łac.: *nocere* – uszkadzać; **rycina 1**) to wolne zakończenia bezmielinowych włókien typu C i cienkich włókien zmielinizowanych A delta. Rozmieszczone są w skórze, tkance podskórnej, powięziach, mięśniach, stawach, okostnej, oponach mózgowo-rdzeniowych, rogówce, błonach, zębach i narządach wewnętrznych. Reagują na silne bodźce mechaniczne, termiczne i chemiczne.

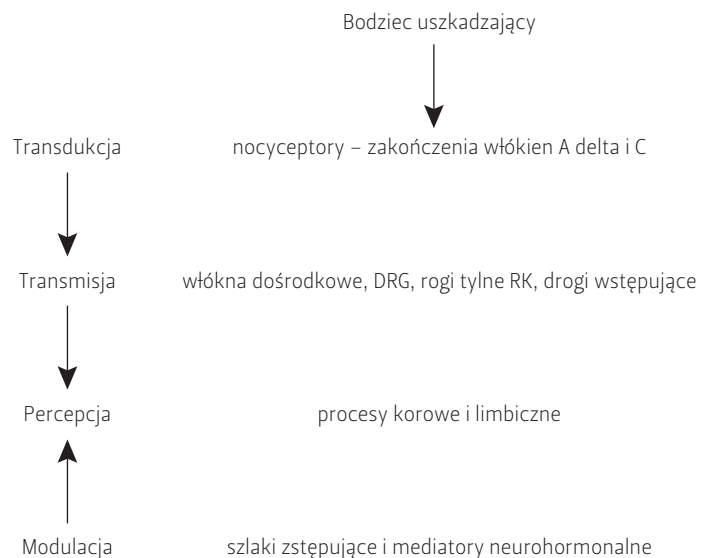
Nocyceptory dzielą się na cztery grupy:

- receptory polimodalne C, reagujące na wszelkie bodźce nocycceptywne, stanowią ok. 90% wszystkich nocyceptorów;
- receptory włókien C, reagujące na bodźce mechaniczne i termiczne;
- receptory włókien A delta, reagujące na bodźce mechaniczne i termiczne;
- receptory włókien A delta, reagujące tylko na silne bodźce mechaniczne.

Reakcja bólowa składa się z trzech elementów:

- odruchowej aktywacji neuronu ruchowego (od ruch ucieczki);

## NOCYCEPCJA



**Rycina 1.** Przebieg procesu wykrywania i sygnalizowania dolegliwości bólowych i jego percepcji, czyli odbioru; źródło: Leczenie bólu i sedacja dzieci, Jakub Karbowski, IPCZD, Marzec 2006

- segmentarnej i ponadrdzeniowej aktywacji układu współczulnego;
- reakcji korowej – uświadomienie bólu, skoordynowane zachowanie bólowe.

Reakcja bólowa jest adekwatna do natężenia bodźca: uświadomiamy sobie natężenie bólu, jego lokalizację i czas trwania (3).

Percepcja bólu od strony psychologicznej określa próg czucia bólu i próg tolerancji bólu. Próg czucia bólu oznacza takie natężenie bodźca zmysłowego, które człowiek odczuwa jako ból. Niższy próg czucia bólu stwierdza się zwykle u kobiet i u osób w starszym wieku. Próg tolerancji bólu to maksymalne natężenie, które człowiek jest w stanie znieść (tolerować). Ból ma tę cechę, że przyciąga uwagę człowieka, powodując silną koncentrację na odczuciach bólowych. Koncentracja uwagi na bólu wpływa także na odczucie bólu – subiektywnie go zwiększając (5). W praktyce klinicznej stosuje się często różne klasyfikacje bólu uwzględniając kryteria czasu, rodzaj bodźca, skutki i znaczenie (6).

Zazwyczaj dolegliwości bólowe ustępują całkowicie po wyleczeniu. Zdarza się, że mimo wyleczenia ból trwa nadal, np. ból w zakresie usuniętej kończyny – jest to tzw. ból fantomowy.

Ze względu na miejsce powstania bólu dzieli się go na nocyceptorowy i nienocyceptorowy (neurogeny).

Biorąc pod uwagę skutki, jakie powoduje ból, rozróżnia się nocyceptorowy ból fizjologiczny oraz nocyceptorowy ból kliniczny. Nocyceptorowy ból fizjologiczny związany jest z aktywacją

nocyceptorów bodźcami o wysokiej intensywności i po przekroczeniu progu pobudliwości. Informacja nocyceptywna przekazywana jest włóknami A delta i C do rdzenia kręgowego, generując odruchy obronne (skurcz mięśni szkieletowych). Ból fizjologiczny jest podstawowym objawem uruchamiającym reakcję ostrzegawczo-obronną – bodziec wywołuje ból, ale trwa bardzo krótko i nie powoduje uszkodzenia tkanek.

Nocyceptorowy ból kliniczny powstający w wyniku drażnienia i aktywacji receptorów przez proces chorobowy jest odpowiedzią towarzyszącą stanom zapalnym – towarzyszy mu uszkodzenie tkanek wskutek urazu lub procesu chorobowego, szczególnie ból trzewny, który jest rozległy, głęboki i promieniujący (7). Sygnały interpretowane w korze mózgowej jako ból mogą docierać z każdego miejsca w układzie nerwowym, począwszy od nerwów obwodowych, przez zwoje rdzeniowe i same struktury rdzenia aż do wzgórza. Urazy tych struktur lub występujące w nich procesy chorobowe generują impulsy interpretowane jako ból – zwany bólem neuropatycznym (3). Jest efektem uszkodzenia układu nerwowego obwodowego lub centralnego.

Ból neuropatyczny jest bólem o szczególnym wyrazie cierpienia, bardzo dotkliwy dla chorego (7). Jest rodzajem bólu patologicznego. Definicja obejmuje różnorodne zespoły bólowe, które nie posiadają wspólnej przyczyny ani umiejscowienia. Wiele zespołów bólu neuropatycznego ma wspólne cechy kliniczne, co może sugerować podobny mechanizm powstawania, wynikający z nadpobudliwości neuronów zarówno obwodowych, jak i ośrodkowych. Mechanizm powstawania może jednak w niektórych zespołach bólu neuropatycznego mieć komponent receptorowy, wynikający z obniżenia progu pobudliwości zakończeń nerwowych *nervi nervorum*. Ból może być także zależny, przynajmniej w pewnym okresie jego trwania, od pobudzenia układu współczulnego. W praktyce klinicznej obserwuje się różne postaci neuralgii popółpaścowej. Może występować ból samoistny oraz ból wzbudzany z niedoczulicą lub przeczulicą skóry, zależny lub niezależny od pobudzenia układu współczulnego.

Pomimo wspólnej przyczyny, mechanizmy powstawania bólu różnią się w bardzo istotny sposób i jest to jeden z powodów nieskuteczności leczenia zależnego od etiologii bólu. Nadpobudliwość neuronów nie jest zatem przejawem jednego mechanizmu, ale wynika z kombinacji czynników, które sumując się, określają stopień i typ nadpobudliwości u poszczególnych pacjentów i w poszczególnych zespołach bólowych. Mimo to w piśmiennictwie najczęściej porównuje się skuteczność danej grupy leków, np. leków przeciwdepresyjnych czy przeciwdrgawkowych u chorych z neuropatią cukrzycową, neuralgią popółpaścową, bólem ośrodkowym

czy bólem wynikającym z uszkodzenia nerwów obwodowych. Wskazuje to na obecność świadomego lub podświadomego przekonania o tym, że bóle o podobnym mechanizmie mają jednakową etiologię. Ponadto, wyniki kontrolowanych badań klinicznych wskazują na podobną skuteczność trójcyklicznych leków przeciwdepresyjnych (TCA) w poszczególnych zespołach bólu neuropatycznego bez względu na przyczynę jego powstania. Działanie TCA jest bardziej skuteczne od selektywnych inhibitorów wychwytu serotoniny (SSRI), co prawdopodobnie wynika z wielokierunkowego działania farmakologicznego TCA nie tylko na zahamowanie wchłaniania zwrotnego monoamin, ale również na blokadę kanałów sodowych i wapniowych, działanie przeciwhistaminowe oraz poprzez działanie antagonistyczne na receptory NMDA.

Częstość występowania bólu neuropatycznego wynosi 0,5–0,8% wszystkich chorych z bólem przewlekłym. U chorych na cukrzycę do powstania neuropatii dochodzi w 2–3,5% przypadków. Po półpaściu prawdopodobieństwo powstania przewlekłej neuralgii wynosi 10%, a ból fantomowy po dwóch latach od amputacji kończyny występuje u 4% chorych (8). Ból neuropatyczny często (u 20–30% pacjentów z bólem nowotworowym) związany jest z samą chorobą – uciskiem lub naciekiem tkanki nerwowej poprzez guz wychodzący z tkanek miękkich, kości, węzłów chłonnych (neuralgie nn. czaszkowych, nowotworowe zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, kompresja rdzenia kręgowego, pleksopatie splotu ramiennego lub łędźwiowo-krzyżowego, rzadziej neuropatia paraneoplastyczna).

Przyczyną (w około 10% przypadków) może być także leczenie choroby nowotworowej – zastosowanie radioterapii (np. włóknienie splotu ramiennego po leczeniu raka sutka), chemioterapii (np. neuropatia po cysplatynie, alkaloidach Vinca, paklitakselu) lub zabiegów chirurgicznych (np. ból po mastektomii, torakotomii) – w wyniku uszkodzenia nerwów obwodowych.

Spadek odporności towarzyszący chorobie nowotworowej może być przyczyną pojawienia się półpaści i w dalszej kolejności neuralgii popółpaścowej.

Ból może mieć także podłoże nienowotworowe, np. ból poudarowy, wzgórzowy (9).

Ból neuropatyczny nie jest zatem nieodłączną konsekwencją uszkodzenia nerwu. Obserwuje się dużą różnorodność zależną od czasu powstawania, miejsca uszkodzenia, przyczyny wywołującej, współistnienia innych procesów patologicznych i czynników psychicznych, wieku oraz skłonności osobniczej. Bardzo podobne uszkodzenie u jednych pacjentów prowadzi do powstania bólu neuropatycznego, a u innych nie. Powstanie bólu zależy od upośledzenia lub wyczerpania adaptacyjnych

procesów plastyczności neuronalnej, czyli zespołu czynników neurofizjologicznych i neurochemicznych, które w większości przypadków uszkodzenia układu nerwowego są w stanie zapobiec powstawaniu przewlekłego bólu neuropatycznego. Cechy charakterystyczne bólu neuropatycznego:

- Samoistny, najczęściej parający – bodźce zewnętrzne mają niewielki wpływ na jego nasilenie.
- Napadowy – przesywający, promieniujący. Może występować samoistnie lub po podrażnieniu.
- Alodynia – ból prowokowany przez słabe bodźce mechaniczne.
- Hiperalgezia – nadwrażliwość na bodźce mechaniczne i termiczne.
- Hipoestezja – niedoczulica w obszarze zaopatrywanym przez uszkodzony nerw.
- Hiperpatia – nadwrażliwość na podrażnienie powtarzającymi się podprogowymi bodźcami zewnętrznymi. Występuje z opóźnieniem i utrzymuje się po ustaniu drażnienia (8).

Są też schorzenia, w których chory skarży się na ból, którego przyczyny żadnym badaniem nie można wykryć – jest to ból psychogeny. Bóle neuropatyczny i psychogeny należą do grupy bólów neurogeny (nienocycceptorowych) (3).

Z uwagi na czas trwania dolegliwości bólowych rozróżnia się ból ostry, trwający podczas procesu chorobowego i ustępujący w miarę gojenia tkanek oraz ból przewlekły, trwający po wyleczeniu lub za gojeniu tkanek (3).

Ból ostry jest zwykle ograniczony w czasie – przyjęto, że trwa nie dłużej niż 3 miesiące – a jego intensywność stopniowo maleje w miarę zanikania bodźca szkodliwego pod wpływem działania analgetyków uśmierzających ból, takich jak niesteroidowe leki przeciwzapalne czy opioidy. Ból ostry (zwykle receptorowy) pełni użyteczną rolę biologiczną, ostrzegając o zagrożeniu, mobilizuje do działania, szukania pomocy i ochrony zagrożonej części ciała. Może też być jednym z objawów choroby, sygnalizując jej powstanie i potrzebę usunięcia przyczyny (2).

Podstawową funkcją ostrego bólu w ustroju jest jego ostrzegawczo-ochronne działanie, a przemijający ból fizjologiczny wywołany przez bodziec nieuszkodzający tkanek spowoduje natychmiastową reakcję powodującą usunięcie się z obszaru zagrożenia w obawie przed uszkodzeniem. W przypadku urazów obejmujących głębokie struktury somatyczne (skręcenia, złamania), towarzyszący im ból wymusza ograniczenie aktywności, a towarzysząca bólowi nadwrażliwość dodatkowo eliminuje wszelkie kontakty, zmniejszając potencjalne ryzyko dalszego uszkodzenia. Ból pojawiający się w przebiegu chorób wewnętrznych pełni rolę czynnika ostrzegawczego, nakłaniającego do szukania pomocy (10).

Ostry ból związany z guzem nowotworowym (rozrastaniem się guza nowotworowego, uciskiem

#### Wybrane definicje:

1. **Ból przebijający** – przemijające ostre nasilenie dolegliwości bólowych, nakładające się na opanowany ból przewlekły.
2. **Działanie przeciwbólowe kontrolowane przez pacjenta** (*patient-controlled analgesia*) – system podaży opioidu, w którym pacjent w ograniczonym stopniu reguluje dawkowanie leku z pompy infuzyjnej o ściśle narzuconych parametrach. Podaje się głównie drogą dożylną i zewnątrzoponową (16).

guza na nerwy, przerzutami nowotworowymi do kości, skóry, narządów miękkich) może wystąpić w każdym okresie choroby nowotworowej. We wczesnej fazie w niektórych nowotworach częstotliwość występowania bólu może sięgać 50%. Jest to moment, który często jest przeoczany zarówno przez lekarzy, jak i pacjentów.

Uparcie powtarzające się bóle, bez zdiagnozowanej przyczyny, powinny zawsze rodzić podejrzenie etiologii nowotworowej. W chwili postawienia rozpoznania czynniki emocjonalne mogą znacznie wzmocnić percepcję bólu. Ból ostry powstaje w czasie i po wielu zabiegach diagnostycznych oraz w leczeniu przeciwnowotworowym. W późnym stadium choroby nowotworowej ból ostry pojawia się przy złamaniach patologicznych kręgow i kości długich lub też ostrych objawach ze strony przewodu pokarmowego (11).

Ból trwający dłużej niż 6 miesięcy uważa się za ból przewlekły. Przestaje on być objawem choroby, lecz sam w sobie stanowi chorobę o pewnych charakterystycznych cechach. Jest zawsze zjawiskiem szkodliwym, powoduje znaczne upośledzenie wydolności fizycznej, zawodowej i społecznej (2).

Ból przewlekły, w przeciwieństwie do ostrego, ztraca swą funkcję ostrzegawczą, przez co staje się dla chorego niezrozumiałą i wpływa na zmianę wszystkich dziedzin życia. Chory może tracić nadzieję na poprawę swego stanu i stawać się coraz bardziej niesprawny. Jeśli pomimo leczenia ból utrzymuje się długo, to może wyzwolić u chorego przekonanie, że nikt i nic nie jest już w stanie mu pomóc (10).

U wszystkich chorych cierpiących z powodu przewlekłego bólu występują podobne mechanizmy powodujące obniżenie jakości życia. Są to zaburzenia fizjologiczne, psychologiczne i społeczne. Zależą one od czasu trwania bólu i stopnia natężenia, a nie od jego przyczyny.

Nowoczesne techniki obrazowania, takie jak pozytronowa lub fotonowa tomografia komputerowa, wskazują na neurofizjologiczne przyczyny różnic pomiędzy bólem ostrym i przewlekłym. W badaniach tych obserwuje się zmniejszony przepływ krwi przez znaczne obszary wzdłuża u chorych z bólem przewlekłym, natomiast w bólu ostrym przepływ krwi

w tych rejonach mózgowia jest większy. Zmniejszenie przepływu krwi, szczególnie w rejonie jądra ogoniastego wzgórze, wykazano zarówno u chorych z fibromialgią, jak i z bólem neuropatycznym.

U chorych z bólem przewlekłym nie obserwuje się charakterystycznego dla ostrego bólu pobudzenia układu współczulnego i wewnątrzwydzielniczego. W miejsce pobudzenia psychicznego i niepokoju pojawia się depresyjny nastrój, nadmierna drażliwość i zdenerwowanie. Opisano charakterystyczne dla chorych z bólem przewlekłym zaburzenia snu, zaburzenia apetytu, obniżone libido i aktywność seksualną, ociężałość psychoruchową oraz obniżony próg bólu. Zaburzenia snu charakteryzują się początkowo trudnościami z zasypianiem, ponieważ chorzy nie mogą znaleźć wygodnej pozycji, a ból jest postrzegany jako bardziej dokuczliwy. Sen jest niespokojny, przerywany, a przebudzenia wywołane są napadami bólu. Wielu chorych po przebudzeniu czuje zmęczenie oraz wyczerpanie fizyczne i psychiczne. Ból przewlekły jest również przyczyną zmiany wzorca zachowań związanego z jedzeniem. Możliwa jest utrata apetytu i spadek ciężaru ciała. U części chorych pojawia się niepokój i nadmierna chęć jedzenia, co przy niedostatecznej, spowodowanej bólem, aktywności ruchowej jest przyczyną otyłości, dodatkowo upośledzającej aktywność fizyczną.

Depresyjny nastrój u chorych z bólem przewlekłym objawia się nie tylko smutkiem, lecz również, co zdarza się znacznie częściej, rozdrażnieniem i wybuchami gniewu. Powoduje to częste konflikty z rodziną i przyjaciółmi. Doprowadza do stopniowej eliminacji wszelkich przejawów aktywności społecznej, izolacji psychicznej, zamknięcia się w sobie i poczucia alienacji. Chorzy tracą zainteresowanie otoczeniem, większość czasu pozostają w pozycji leżącej, a ich myśli koncentrują się na bólu i bezustannym szukaniu jego przyczyny, ponieważ uważają, że spełnia on jednak rolę ostrzegawczo-obronną. Większość chorych nie jest w stanie pracować zawodowo, znacznie zmniejszają się ich dochody, obniża się standard życia i pozycja w rodzinie. W desperacji domagają się kolejnych zabiegów operacyjnych, szukają pomocy u znachorów, bioenergoterapeutów lub, co zdarza się często, domagają się przepisywania wielu leków mających zmniejszyć ból i cierpienie. Nadużywanie leków może prowadzić do zatruć i uzależnień, dodatkowo obniża aktywność fizyczną i niekorzystnie wpływa na procesy myślowe i psychikę chorego. Wielu badaczy określa ból przewlekły jako chorobę samą w sobie, wymagającą wielokierunkowego postępowania.

W praktyce lekarza rodzinnego w przychodni podstawowej opieki zdrowotnej, a także w poradni leczenia bólu często stykamy się z przewlekłym bólem receptorowym(8). Ból przewlekły może występować z powodu rozwoju choroby lub pod

wpływem procesów patomechanizmu choroby, które zostały zatrzymane leczeniem przyczynowym. Powodem mogą być również skutki leczenia, takie jak: pooperacyjne uszkodzenie nerwu, ból fantomowe, neuropatia obwodowa po chemioterapii, pleksopatia po radioterapii splotu ramiennego, mogą wystąpić neuralgie popółpaścowe w wyniku wyniszczenia nowotworowego. Podział patomechanizmu bólu przewlekłego uwzględnia dwa rodzaje bólu: nocycyptywny i neuropatyczny (niereceptorowy) (7).

Ból przewlekły może towarzyszyć chorobom przewlekłym, np.: chorobom nowotworowym, chorobie zwyrodnieniowej stawów lub innym uporczywym dolegliwościom i może utrzymywać się dłużej, nawet po wyleczeniu choroby. Może powstawać, gdy ból ostry rozpoznano i leczono w sposób niedostateczny lub gdy zaistniały powikłania wzmacniające ból. Przyczynami bólu przewlekłego w układzie ruchu są: wady wrodzone narządu ruchu, przyczyny strukturalne (krótsza kończyna dolna, nieprawidłowa budowa stóp), choroba zwyrodnieniowa stawów, choroby zapalne stawów, fibromialgia, nowotwory kości, choroby układu nerwowego, przerzutu nowotworowe, zaburzenia metaboliczne (hipo- lub hiperwitaminozy), choroby endokrynologiczne, choroby krwi i inne. Etiologia i patofizjologia bólu przewlekłego nie jest do końca poznana. Są przypuszczenia, że jest on wynikiem zaburzeń dotyczących ośrodkowego układu nerwowego i powstaje na skutek nieprawidłowego funkcjonowania układów modulujących reakcje bólowe, a w szczególności zaburzeń w zakresie uwalniania neuropeptydów i neuroprzekaźników. Inne przypuszczenia wskazują na rolę mechanizmów obwodowych, np. zaburzeń czynności nerwów obwodowych lub uporczywych zmian patologicznych w tkankach, w których występują receptory czuciowe (2).

Ból przewlekły nie jest utrzymującym się bólem ostrym i różni się od niego tym, że w przypadku bólu przewlekłego niekoniecznie występuje oczywisty związek między zakresem patologii tkankowej, a stopniem nasilenia bólu. Umieszczenie bólu przewlekłego często przekracza granice anatomiczne, których można spodziewać się po wyjściowym uszkodzeniu. Zlokalizowany lub miejscowy ból rozszerza się i w ciągu miesięcy lub lat od wystąpienia przechodzi w ból rozlany. Fibromialgia jest częstym przykładem tego zjawiska.

W bólu przewlekłym niewłaściwa lub nawet nieobecna jest liniowa zależność między nocycypcją a doświadczeniem bólu. W 1965 roku L.M. Mendel i P.D. Wall dostarczyli pierwszego dowodu eksperymentalnego na to, że układ nerwowy nie jest niezmienny. Powtarzana stymulacja nerwu obwodowego przy wystarczającym nasileniu, aby zaktywować włókna C, prowadzi do postępującego

powiększania się wielkości odpowiedzi elektrycznej rejestrowanej w drugorzędowych neuronach rogu tylnego. Jeżeli układ byłby niezmienny, każdy bodziec wywoływałby taką samą odpowiedź w neuronach drugorzędowych. Zjawisko to określili jako „wind-up” (wytworzenie się nadpobudliwości komórek rogów tylnych rdzenia). Uważa się, że jest ono podstawą do zrozumienia bólu przewlekłego. Pozwala ono wytłumaczyć, w jaki sposób utrzymująca się stymulacja nerwów obwodowych może prowadzić do nieproporcjonalnej regulacji wzmacniającej w ośrodkowym układzie nerwowym. To wzmożone przetwarzanie czuciowe zostało określone jako ból nienocyceptywny (*nonnociceptive pain*, NNP) (12).

Amerykańskie Stowarzyszenie Medyczne (*American Medical Association*, AMA) uznaje ból za piąty objaw o zasadniczym znaczeniu (*vital sign*) po wartości ciśnienia tętniczego krwi, częstości akcji serca, liczbie oddechów i temperaturze. Ból jest także jedną z najczęściej odczuwanych dolegliwości – każdego dnia na świecie, np. z powodu bólu nowotworowego, cierpi 9 milionów ludzi. Dlatego też, w celu lepszej organizacji walki z bólem, który obecnie uważa się za chorobę, założono w 1973 r. Międzynarodowe Stowarzyszenie Badania Bólu (IASP), a w 1991 r. Polskie Towarzystwo Badania Bólu (PTBB). Międzynarodowe Stowarzyszenie Badania Bólu proponuje interdyscyplinarne leczenie chorych z bólem, z uwzględnieniem aspektów czysto klinicznych, a także potrzeby postępowania psychologicznego, społecznego, rehabilitacyjnego i zawodowego, które ma na celu przywrócenie sprawności, nawet mimo utrzymywania się doznań bólowych.

Zalecane są następujące metody leczenia bólu:

- farmakologiczne,
- inwazyjne (anestezjologiczne, chirurgiczne),
- rehabilitacyjne,
- psychologiczne,
- alternatywne i uzupełniające.

Wytyczne WHO dotyczące zasad leczenia bólu zwane *schematem WHO* lub *trójstopniową drabiną analgetyczną* powstały w 1986 r. Usystematyzowano w nich tzw. klasyczne leki przeciwbólowe zgodnie z ich siłą analgetyczną oraz poziomem odczuwanego bólu. Podstawową zasadą zaleceń jest oparcie terapii na szeroko dostępnych lekach, podawaniu ich w określonych dawkach oraz odstępach czasu. Schemat WHO, chociaż ma pewne ograniczenia, przyjął się w światowej medycynie początkowo w leczeniu bólu u pacjentów z chorobą nowotworową, a obecnie również u pacjentów bez choroby nowotworowej.

Zmieniające się nasilenie bólu jest głównym wskaźnikiem wyboru leku. Należy przy tym umiejętnie balansować pomiędzy siłą analgetyczną leku

a przewidywanym jego działaniem ubocznym, możliwym do zaakceptowania przez pacjenta. W tak rozumianej terapii podstawową regułą jest: *właściwy lek, we właściwej dawce, we właściwym czasie*.

Plan leczenia polega na dobraniu odpowiedniego leku w zależności od rodzaju bólu i jego natężenia, aż do osiągnięcia bezbolesności. Jeśli leki I stopnia przestają być skuteczne, należy dodać lek z grupy opioidów. Leki trzeciego stopnia drabiny analgetycznej nie wykazują zjawiska efektu pułapowego. Ich działanie przeciwbólowe jest zawsze wprost proporcjonalne do zastosowanej dawki, czyli każde zwiększenie dawki powoduje nasilenie działania przeciwbólowego. Jedynym ograniczeniem ich stosowania może być wystąpienie objawów niepożądanych, trudnych do leczenia i nietolerowanych przez chorego (13).

W kroku pierwszym do leczenia bólu o łagodnym natężeniu zaleca się stosowanie nieopiodowych leków przeciwbólowych (np. aspiryna, paracetamol) z lub bez leku wspomagającego.

W kroku drugim do leczenia bólu o natężeniu od łagodnego do umiarkowanego używa się słabego opiodu z lub bez nieopiodowego leku przeciwbólowego i z lub bez leku wspomagającego.

W ostatnim, trzecim kroku, do leczenia bólu o silnym natężeniu zaleca się użycie mocnego opiodu z lub bez nieopiodowego leku przeciwbólowego i z lub bez leku wspomagającego. Aby leczenie było efektywne, leki powinno stosować się „z zegarkiem w rękę”, tzn. lepiej jest podawać leki co 3–6 godz. niż na żądanie pacjenta. Postępowanie zgodnie z powyższym trójstopniowym schematem, obejmujące podanie leku we właściwej dawce i czasie, zapewnia niedrogą i skuteczną w 80–90% terapię.

Istotą schematu WHO (*rycina 2*) jest podkreślenie, że w terapii bólu obowiązują także ogólnie przyjęte zasady leczenia objawowego:



Rycina 2. Drabina analgetyczna WHO (14); opracowano na podstawie: WHO's pain ladder <http://www.who.int/cancer/palliative/painladder/en/>

- dawka leku dobierana jest indywidualnie dla każdego chorego i jego bólu, tak aby zapewnić właściwy dla danego leku czas bezbolesności (zazwyczaj 4–8 h, 12 h w przypadku preparatów morfiny retard lub 72 h w przypadku TTS fentanylu i TTS buprenorfiny);
- stałe utrzymywanie stężenia terapeutycznego leku;
- podawanie kolejnych dawek w regularnych odstępach czasu – „według zegara”, a nie „w razie bólu”;
- zmiana na lek silniejszy, jeżeli słabszy przestaje być skuteczny;
- kojarzenie leków przeciwbólowych o różnych mechanizmach działania;
- uzupełnianie leczenia lekami wspomagającymi (adiwantowymi);
- wybór doustnej drogi podawania zawsze, jeżeli jest to tylko możliwe.

Współcześnie prowadzone obserwacje wskazują, że co najmniej 42% chorych nie otrzymuje leczenia przeciwbólowego zgodnie z zalecanymi standardami, a nawet w ośrodkach wyspecjalizowanych 9–20% chorych nie uzyskuje zadowalającej analgezji. Natomiast według Polskiego Towarzystwa Badań Bólu (PTBB) – w 80% przypadków chorym może pomóc lekarz pierwszego kontaktu. Pozostali pacjenci powinni być kierowani do specjalistycznych Poradni Leczenia Bólu.

Wskazania do skierowania do poradni leczenia bólu według Wytycznych Polskiego Towarzystwa Badań Bólu dotyczące leczenia bólu przewlekłego to:

- nieskuteczność standardowego leczenia,
- brak możliwości ustalenia rozpoznania przyczyny bólu przewlekłego,
- diagnostyka i leczenie bólów koincydentalnych,
- nasilone działania uboczne leków przeciwbólowych,
- szybkie narastanie zapotrzebowania na opioidy,
- szczególne sytuacje wskazujące na możliwość zastosowania specjalistycznych metod leczenia przeciwbólowego,
- diagnostyka i leczenie psychologiczne pacjentów z bólem przewlekłym (13).

Ból jest częstym zjawiskiem u pacjentów z chorobą nowotworową – występuje u 30–50% przy czynowo leczonych i 70–90% pacjentów w bardzo zaawansowanym okresie choroby nowotworowej. W tej grupie chorych tylko u 20–25% występuje 1 rodzaj bólu, u większości zaś 2 lub więcej różnych – o odmiennym mechanizmie i podatności na leczenie – rodzajów bólu. U ok. 70% pacjentów przyczynę bólu stanowi nowotwór, u ok. 20% – powikłania terapii przeciwnowotworowej, w pozostałych przypadkach ból ma związek z chorobami współistniejącymi (w badaniu tym

nie wyróżniono ważnej grupy bólu spowodowanego obecnością zmian patologicznych wtórnych do choroby nowotworowej – wynikających z wyniszczenia/zniedożęzienia pacjenta, takich jak np. owrzodzenia odleżynowe, spazm mięśniowy, kandydiaza jamy ustnej).

U większości pacjentów przed podjęciem leczenia przeciwbólowego, a także w trakcie leczenia, na ból o charakterze ciągłym nakładają się gwałtowne zaostrzenia, które nazywamy bólami przebijającymi. Określenie to (*breakthrough pain*) odnosi się do silnego (>5 w skali NRS) napadu bólu – szybko narastającego i trwającego od kilku minut do kilku godzin. Bóle te występują u 40–60% pacjentów leczonych przeciwbólowo, którzy przez większość czasu pozostają bez bólu, a jednocześnie 1–2, a niekiedy i więcej razy w ciągu doby przyjmują ratujące dawki szybko działającego opioidu. Do kategorii bólu przebijającego zaliczamy również ból powtarzający się regularnie przed porą podania kolejnej porcji analgetyku u pacjentów, którym przepisano zbyt niską dawkę. Zalecenie wyższej o 25–50% dawki leku przeciwbólowego jest w tym przypadku postępowaniem z wyboru.

Inny jest mechanizm bólu przebijającego, występującego w następstwie wykonywania określonej czynności (np. ruchu), który nazywamy bólem incydentalnym. Spotykamy go najczęściej u pacjentów z bólem kostnym oraz z bólem z ucisku na korzenie nerwowe.

Ze względu na rozległość zajętych tkanek bóle pochodzenia nowotworowego (podobnie jak bóle w AIDS, a w przeciwieństwie do bólów występujących w innych chorobach) cechują się wielką różnorodnością. Bóle nocycyptywne (receptorowe) powstają na skutek drażnienia receptorów bólowych (nocyceptorów). Mogą mieć charakter bólów trzewnych oraz bólów somatycznych: kostnych lub z uszkodzenia tkanek miękkich. Bóle neuropatyczne (niereceptorowe) – wywołane długotrwałą stymulacją lub uszkodzeniem ciągłości struktur układu nerwowego – stanowią odrębny problem terapeutyczny, niezmiernie ważny z uwagi na częste występowanie u pacjentów w zaawansowanym okresie choroby nowotworowej (20–35%) oraz mniejszą podatność na morfinę (15).

Opioidy stanowią skuteczne środki w zwalczaniu bólu o umiarkowanym bądź silnym natężeniu. Jeśli ból nie ustępuje po podaniu NLPZ lub słabych opioidów, powinny być zastosowane leki wyższego stopnia, czyli silne opioidy. Ze względu na występowanie w przypadku NLZP efektu pułapowego, po jego osiągnięciu wskazane jest wprowadzenie leków wyższego stopnia. Co istotne, w przypadku opioidów nie obserwuje się zjawiska efektu pułapowego, jak również toksyczności w stosunku do narządów. Objawy, takie jak: nudności, wymioty

czy senność, ustępują wraz ze zmniejszaniem dawki. W sytuacji długotrwałego stosowania obserwuje się jednak zjawisko tolerancji, które polega na stopniowym zmniejszaniu siły działania przeciwbólowego przy używaniu tej samej dawki. Tolerancja ta nie występuje w stosunku do zapań, zatem z tą dolegliwością często borykają się osoby przyjmujące opioidy.

Termin opioidy w szerokim znaczeniu odnosi się do wszystkich związków pokrewnych opium. Natomiast opiaty są to leki wytwarzane z opium. Należą do nich produkty naturalne, takie jak: morfina, kodeina i tebaina oraz wiele pochodnych syntetycznych. Działanie przeciwbólowe egzogennych opioidów polega na ich powinowactwie do receptorów istniejących dla endogennych opioidów (enkefalin,  $\beta$ -endorfiny, dynorfiny). Do trzech klasycznych typów receptorów opioidowych należą receptory MOP (stara nazwa mi- $\mu$ ), DOP (delta- $\delta$ ), KOP (kappa- $\kappa$ ). Każdy z nich wykazuje swoistą dystrybucję anatomiczną w mózgu, rdzeniu kręgowym i na obwodzie (16). Działanie opioidów na OUN odzwierciedlane jest przez wiązanie z ww. receptorami, co daje następujące skutki:

- receptor  $\mu$  (mi): analgezja, zniesienie bólu na poziomie nadrdzeniowym, osłabienie oddychania, zwężenie źrenic, spowolnienie motoryki układu pokarmowego, euforia i uzależnienie psychiczne;
- receptor  $\kappa$  (kappa): analgezja, dysforia, depresja oddechowa, zniesienie bólu na poziomie rdzeniowym, zaburzenia nastroju i efekty psychozomimetyczne, mniej intensywne zwężenie źrenic;
- receptor  $\sigma$  (sigma): prawdopodobnie analgezja (17).

Do sposobów podawania opioidów zalicza się:

- a) podanie domięśniowe – stosowane w leczeniu bólu ostrego;
- b) podanie dożylnie – stosowane na początkowym etapie bólu pooperacyjnego; ze względu na duże ryzyko działań niepożądanych zaleca się stosowanie ciągłego wlewu jedynie pod ścisłą kontrolą specjalistów;
- c) powtarzalne, dożylnie dawki opioidów (tzw. bolusy) – stosowane w leczeniu bólu pooperacyjnego; nowoczesną odmianą tej metody jest analgezja sterowana przez pacjenta (przy użyciu elektronicznie kontrolowanej pompy infuzyjnej pacjent osobiście reguluje poziom dawki leku);
- d) podanie podskórne – stosowane w leczeniu bólu ostrego, przy użyciu cienkiej kaniuli (plastikowej rurki) umieszczonej pod skórą pacjenta;
- e) podanie przezskórne – rozpowszechnione szczególnie w leczeniu bólu nowotworowego;
- f) podanie podjęzykowe – wykorzystywane w podaniu buprenorfiny;
- g) podanie donosowe – stosowane w leczeniu bólu u dzieci;

- h) podanie doustne, przezśluzówkowe – podobnie jak w podaniu donosowym stosowane w leczeniu bólu u dzieci; wadę stanowi wysoka cena;
- i) podanie doodbytnicze – w przypadku opioidów stosowane zdecydowanie rzadziej niż przy podawaniu leków przeciwbólowych nieopiodowych;
- j) podanie zewnątrzoponowe i podpajęczynówkowe – wykorzystanie drogi okołordzeniowej powoduje miejscowe znieczulenie bez ryzyka wystąpienia układowych skutków ubocznych opioidów; częściej stosowana jest metoda zewnątrzoponowa ze względu na duże ryzyko powikłań w przypadku metody podpajęczynówkowej.

Głównym zastosowaniem opioidów jest walka z silnym bólem (ból pooperacyjny, ból nowotworowy lub w przebiegu innej, ciężkiej choroby). Morfina i kodeina, jako najsilniej działające substancje z tej grupy, są stosowane zwłaszcza po ciężkich urazach. Morfina i kodeina nie należy przyjmować dłużej niż tydzień, gdyż są to bardzo silnie uzależniające substancje. Tramadol czy też petydyna (za granicą hydrokodon i oksykodon) to opioidy o słabszym działaniu stosowane w bólach po ekstrakcji zębów, zabiegach chirurgicznych lub urazach mięśniowo-stawowych.

W leczeniu bólu stosuje się również leki wspomagające, nazywane lekami adjuwantowymi. Wykazują one efekt przeciwbólowy w niektórych rodzajach bólu lub zwiększają efekt działania opioidów, wspomagając tym samym terapię opioidową. W leczeniu uzupełniającym wykorzystuje się trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, skutkami ubocznymi, takimi jak: wysuszenie błon śluzowych, zaparcia, częstoskurcz, zaburzenia koncentracji, uwagi i widzenia, senność, spadek libido, trudności z oddawaniem moczu.

## Słabe leki opioidowe

### Kodeina

**Działanie:** Ośrodkowe działanie przeciwkaszlowe oraz słabe działanie uspokajające i przeciwbólowe.

**Wskazania:** Suchy, uporczywy kaszel, zwłaszcza gdy jest związany z bólem, np. w przypadku podrażnienia oskrzelowej, kaszel palaczy, także w skojarzeniu z nieopiodowymi lekami przeciwbólowymi.

**Najczęstsze działania niepożądane:** Podwyższona lepkość wydzieliny oskrzelowej, depresja ośrodkowa oddechowego, obrzęk płuc, wymioty, zaparcia, suchość w jamie ustnej, zaburzenia snu, bóle i zawroty głowy oraz objawy alergiczne. Kodeina należy do słabych agonistów receptorów opioidowych. Jest naturalnym opioidem i jednym z głównych alkaloidów opium. Wykazuje wyjątkowo niewielkie

powinowactwo do receptorów opioidowych, a za jej działanie przeciwbólowe odpowiada aktywny metabolit – morfina, która stanowi około 10% podanej dawki kodeiny. Przekształcanie kodeiny w morfinę zachodzi pod wpływem izoenzymu CYP2D6. Około 10% populacji rasy białej to osoby słabo metabolizujące substraty CYP2D6, w wyniku czego kodeina może u tych osób być nieskuteczna w swoim działaniu przeciwbólowym. Do uśmierzania bólu stosuje się dawki 30–60 mg, podawane co 4 godz., do maksymalnej dawki dobowej 240 mg. Podobne dawkowanie stosuje się w połączeniach z paracetamolem, jednakże w tym przypadku, na skutek działania addycyjnego, siła działania przeciwbólowego jest mocniejsza. W Polsce brak preparatów jednoskładnikowych. Przykładami preparatów złożonych są Dafalgan Codeine, Efferalgan Codeine. Pochodną półsyntetyczną kodeiny o podobnych właściwościach farmakologicznych jest dihydrokodeina. Biodostępność po podaniu doustnym wynosi około 20%, metabolizowana jest w wątrobie przez cytochrom CYP2D6 m.in. do dihydromorfiny. Po podaniu doustnym działanie przeciwbólowe postaci o niemodyfikowanym uwalnianiu jest porównywalne do kodeiny. Dihydrokodeinę w postaci o przedłużonym uwalnianiu (np. DHC Continus), podawaną dwa razy dziennie co 12 godz., stosuje się do leczenia silnego bólu przewlekłego, w tym bólu nowotworowego. Niedostępne w Polsce postaci o niezmodyfikowanym uwalnianiu w innych krajach UE są często stosowane w połączeniach z paracetamolem, o zastosowaniu podobnym do preparatów kodeiny z paracetamolem.

**Nazwa handlowa (producent):** Ascodan (Polpharma).

### **Dihydrokodeina**

**Działanie:** Zaliczana do grupy półsyntetycznych opioidowych leków przeciwbólowych. Działa słabiej niż morfina, lecz dodatkowo zmniejsza lęk związany z bólem.

**Wskazania:** Bóle przewlekłe, ze szczególnym uwzględnieniem bólów nowotworowych.

**Najczęstsze działania niepożądane:** Zaparcia, nudności, wymioty, bóle i zawroty głowy oraz zatrzymanie moczu. Należy do słabych agonistów receptorów opioidowych.

**Nazwa handlowa (producent):** DHC continus (Norpharma/Mundipharma).

### **Tramadol**

**Działanie:** Syntetyczny opioidowy lek przeciwbólowy działający ośrodkowo oraz wykazujący działanie przeciwkaszlowe.

**Wskazania:** Zarówno ostre, jak i przewlekłe bóle pooperacyjne i w chorobach nowotworowych. W opiece paliatywnej stosowany w leczeniu bólów ostrych i przewlekłych, również o komponentie

neuropatycznej; stosowany na II szczeblu drabiny WHO w leczeniu bólów o umiarkowanym i dużym nasileniu.

**Najczęstsze działania niepożądane:** Zawroty głowy, nudności i wymioty, zaparcie, uczucie zmęczenia i oszołomienia, ograniczenie sprawności psychofizycznej, suchość w jamie ustnej, nadmierne pocenie się, zaburzenia ze strony układu pokarmowego. Tramadol jest syntetycznym analogiem kodeiny o działaniu ośrodkowym, należącym do słabych agonistów receptorów opioidowych. Stosowany jest doustnie, dożylnie, doodbytniczo w bólach o natężeniu umiarkowanym i silnym. Siła działania przeciwbólowego tramadolu wynosi od 1/6 do 1/10 analogicznego działania morfiny. Do działania analgetycznego przyczynia się również hamowanie wychwytu zwrotnego noradrenaliny w neuronach oraz zwiększenie uwalniania serotoniny. U pacjentów leczonych tramadolem w zalecanych dawkach opisywano przypadki występowania drgawek. Ryzyko to może wzrastać, jeśli podawana ilość leku przekracza zalecaną dawkę dobową (400 mg) lub u pacjentów z historią drgawek albo przyjmujących jednocześnie leki, takie jak: inhibitory wychwyty serotoniny, trójcykliczne leki przeciwdepresyjne, leki przeciwpsychotyczne i inne leki obniżające próg drgawkowy. Podawany z innymi lekami podnoszącymi poziom serotoniny może wywołać zespół serotoninowy. Chociaż tramadol ma małą zdolność wywoływania uzależnienia, to podczas długotrwałego stosowania leku u chorych może rozwinąć się tolerancja oraz uzależnienie psychiczne i fizyczne.

**Nazwa handlowa (producent):** Adamom SR (Meda Pharma); Noax Uno (CSC Pharmaceuticals); Oratram (Molteni); Poltram (Polpharma); Tramadol (Synteza); Tramahexal (Sandoz/Lek Polska); Tramal (Grünenthal); Tramundin (Norpharma/Mundipharma); Travictol (Actavis Polska).

### **Pentazocyna**

**Działanie:** Lek stanowiący pochodną benzomorfanu, należący do grupy analgetyków opioidowych o charakterze agonistyczno-antagonistycznym.

**Wskazania:** Stosowany w premedykacji przed zabiegiem operacyjnym oraz zwalczaniu bólu o dużym lub umiarkowanym nasileniu.

**Najczęstsze działania niepożądane:** Nudności, wymioty, senność, nadmierne wydzielanie potu, zawroty głowy, oszołomienie, depresja oddechowa, zaburzenia psychozomimetyczne, halucynacje, omamy, ból głowy, dezorientacja, niezwykle marzenia sennie, bezsenność, splątanie, drżenia, parestezje, omdlenie, napady drgawkowe, zwiększenie ciśnienia śródczaszkowego, euforia, nadciśnienie tętnicze, tachykardia, depresja krążenia.

**Nazwa handlowa (producent):** Fortran (Krka), Pentazocinum (Polfa).



### Petydyna (Meperydyna)

**Działanie:** Silny lek opioidowy, działanie 6–10-krotnie słabsze niż w przypadku morfiny, ale silniejsze uwalnianie histaminy oraz bardziej destabilizujący wpływ na układ krążenia.

**Wskazania:** Silny i długotrwały ból, nieprzemijający po nieopioidowych lekach przeciwbólowych (bóle pooperacyjne, bóle nowotworowe). Dodatkowo jako środek przeciwbólowy podczas drobnych zabiegów chirurgicznych oraz jako element premedykacji przed operacją.

**Najczęstsze działania niepożądane:** Zaburzenia oddychania, nagle zaczerwienienie twarzy, tachykardia, bradykardia, uczucie kołatania serca, hipotonia ortostatyczna, zaburzenia równowagi, suchość w ustach, nudności, wymioty, zaparcia, retencja moczu, pobudzenie, przemijające omamy, stan dezorientacji, euforia, dysforia, swędzenie, pokrzywka. Petydyna jest syntetycznym opioidem, należącym do pełnych (czystych) agonistów receptorów opioidowych.

Działanie przeciwbólowe po podaniu doustnym można wykryć po około 15 minutach, natomiast po podaniu podskórnym lub domięśniowym działanie przeciwbólowe jest wykrywalne już w ciągu pierwszych 10 minut. Ze względu na problemy związane z możliwością kumulacji i toksycznością metabolitów (zwłaszcza norpetydyny), lek należy stosować do krótkotrwałego leczenia bólu, tj. do 48 godz. Przeciwwskazane jest jednoczesne przyjmowanie inhibitorów monoaminoooksydazy (w tym moklobemidu i fenelzyny) lub podawanie petydyny w okresie dwóch tygodni od odstawienia IMAO, ponieważ może wystąpić ciężkie pobudzenie lub zahamowanie ośrodkowego układu nerwowego (nadciśnienie lub niedociśnienie tętnicze).

**Nazwa handlowa (producent):** Dolargan (Chinoin); Dolcontrol (Polfa).

## Silne leki opioidowe

### Morfina

**Działanie:** Silny lek przeciwbólowy, pochodna fenantrenowa, czysty agonista w stosunku do receptorów opioidowych typu  $\mu$ . Głównie działanie przeciwbólowe i nasenne.

**Wskazania:** Stosowany w leczeniu bólu okołooperacyjnego oraz bólów pochodzenia nowotworowego. Podstawowy silny analgetyk opioidowy wg WHO z wyboru w leczeniu przewlekłych bólów nowotworowych (III st. drabiny analgetycznej/doustnie).

**Najczęstsze działania niepożądane:** Bradykardia, spadek ciśnienia tętniczego, zwiększenie napięcia zwieracza Oddiego, wymioty, nudności, zaparcia, zaburzenie sprawności psychicznej, trudności w oddawaniu moczu, objawy psychiatryczne,

nadmierna senność, świąd skóry, zatrzymanie moczu, nudności i depresja oddechowa (18).

Wśród przyczyn obniżonej skuteczności morfiny wymienia się następujące zjawiska:

- zmniejszenie liczby receptorów opioidowych (produkowanych głównie w ciałach komórek zwojów rdzeniowych) po przerwaniu ciągłości nerwu;
- wytworzenie stanu sensytyzacji ośrodkowej, indukowanej przez pobudzenie kompleksu receptora NMDA dla pobudzających aminokwasów;
- zmianę allosteryczną struktury receptora w wyniku połączenia cholecystokininy (uwalnianej z zakończeń nerwowych po zadziałaniu bodźca nocycyptywnego) z receptorem CCKb zlokalizowanym pre- i postsynaptycznie w sąsiedztwie receptorów opioidowych;
- kumulację morfino-3-glukuronianu;
- szybko postępującą tolerancję na opioidy (19).

Morfina należy do pełnych (czystych) agonistów receptorów opioidowych. Jest opioidem z wyboru w leczeniu ciężkiego bólu, a także standardem, wobec którego mierzy się działanie innych opioidów podawanych doustnie lub w iniekcjach. Morfina podana doustnie w postaci tabletek o niemodyfikowanym uwalnianiu wchłania się w dużym stopniu w przewodzie pokarmowym. Ma jednak niską dostępność biologiczną (od 20–40%), czego powodem jest jej znaczny metabolizm pierwszego przejścia w wątrobie i jelitach. Krótki okres półtrwania morfiny sprawia, że zastosowanie preparatów doustnych o niemodyfikowanym uwalnianiu oferuje elastyczny sposób miareczkowania dawki. Jeżeli tą drogą podania uzyska się kontrolę nad bólem, można następnie przejść na bardziej wygodną formę podtrzymywania działania przeciwbólowego za pomocą preparatów o modyfikowanym uwalnianiu, podawanych co 12 lub 24 godz., wykorzystywanych w leczeniu silnego przewlekłego bólu. Morfina może być również podawana pozajelitowo (np. w kontroli silnego ostrego bólu na oddziałach ratunkowych czy w leczeniu bólu kontrolowanego przez pacjenta – PCA) lub w przypadkach problemów związanych z podaniem drogą doustną może także być aplikowana doodbytniczo lub przezskórną. Zmiana morfiny na inny opioid może być konieczna wtedy, gdy podawanie morfiny nie zapewnia już odpowiedniej kontroli bólu lub pacjent nie toleruje jej działań niepożądanych.

Morfina powinna być stosowana ostrożnie u osób z poważną niewydolnością nerek ze względu na możliwość kumulacji jej aktywnego metabolitu morfino-6-glukoronidu, co może wywołać długotrwałe zahamowanie czynności oddechowej. Poprzez modyfikacje cząsteczki morfiny można również wytworzyć hydromorfon, oksymorfon, hydrokodon, oksykodon.

**Nazwa handlowa (producent):** Doltard (Nycomed Pharma); MST Continus, Sevredol (Norpharma/Mundipharma); Morphini Sulfas (Polfa); Oramorph (Molteni).

### **Fentanyl**

**Działanie:** Bardzo silny syntetyczny lek przeciwbólowy z grupy opioidów, agonista receptorów opioidowych  $\mu$ .

Działa ok. 100 razy silniej niż morfina, co spowodowane jest lepszą rozpuszczalnością w lipidach i łatwiejszym przenikaniem przez barierę krew-mózg.

**Wskazania:** W postaci przezskórnego systemu terapeutycznego leczenie bólów przewlekłych i opornych na leczenie (np. nowotworowych). Analgezja podczas zabiegów ambulatoryjnych, znieczulenie chorych z grup zwiększonego ryzyka poddawanych dużym zabiegom operacyjnym.

**Najczęstsze działania niepożądane:** Depresyjny wpływ na ośrodek oddechowy, sztywność mięśni, bradykardia, zaburzenia rytmu serca, hipotensja, nudności, wymioty, zaparcia, senność, nerwowość, osłabienie, depresja pooperacyjna, nadmierne pobudzenie, zawroty głowy. Fentanyl należy do pełnych (czystych) agonistów receptorów opioidowych. Jest syntetycznym opioidem, którego głównym działaniem jest analgezja i uspokojenie. Fentanyl można podawać domięśniowo, dożylnie, podskórnym, zewnątrzoponowo, podpajęczynówkowo, przezskórnym i przezśluzówkowo. Postać transdermalna jest wygodną formą stosowania fentanylu u osób, które mają trudności z polykaniem lub wchłanianiem leków. Pacjentów należy ostrzec przed możliwym zwiększonym uwalnianiem fentanylu z plastra pod wpływem ciepła i zalecić unikania zewnętrznych źródeł ciepła. Pacjenta gorączkującego należy monitorować pod kątem działań niepożądanych charakterystycznych dla opioidów, a w razie potrzeby dostosować dawkę fentanylu. Jednoczesne stosowanie silnych inhibitorów CYP3A4 (np. rytonawiru, ketokonazolu, itrakonazolu) i fentanylu w postaci plastrów transdermalnych może powodować niebezpieczne zwiększenie stężenia leku w osoczu, które może nasilać lub przedłużać zarówno działanie terapeutyczne, jak i reakcje niepożądane, z możliwością wystąpienia ciężkiej depresji oddechowej.

**Nazwa handlowa (producent):** Dolforin (Gedeon Richter); Durogesic (Janssen-Cilag); Effentora (Cephalon); Fenta MX (Sandoz/Lek Polska); Fentanyl (Actavis Polska, polfa, ratiopharm); Matrifen (Nycomed Pharma).

### **Metadon**

**Działanie:** Silnie działający lek przeciwbólowy, agonista opioidowy.

**Wskazania:** Analgezja pooperacyjna, lek drugiego rzutu w leczeniu bólów nowotworowych, stosowany w detoksykacji chorych uzależnionych od opioidów.

**Najczęstsze działania niepożądane:** Bradykardia, zaburzenia nastroju, depresja, zaburzenia snu, brak łaknienia, zaparcie, zastój moczu, zaburzenia ejakulacji, impotencja, depresja ośrodka oddechowego i kaszlu, świąd skóry, pokrzywka, bóle stawów. Metadon należy do pełnych (czystych) agonistów receptorów opioidowych. Jest syntetycznym opioidem o silnym i długotrwałym działaniu przeciwbólowym. Biodostępność po podaniu doustnym wynosi około 75%. W leczeniu bólu przewlekłego podawany jest pozajelitowo i doustnie. Działanie przeciwbólowe rozpoczyna się 10–20 min po podaniu pozajelitowym, 30–60 min po podaniu doustnym i utrzymuje się około 4 godzin po zastosowaniu pojedynczej dawki. Należy zachować szczególną ostrożność przy zwiększaniu dawki, ponieważ ze względu na wydłużony czas półtrwania leku (25 godz.) i tendencję do kumulowania się w ciągu kilku dni przy podawaniu dawek wielokrotnych. Kumulacja metadonu umożliwia podawanie mniejszych dawek lub wydłużenie odstępów pomiędzy dawkami.

**Nazwa handlowa (producent):** Methadone Hydrochloride Molteni (Molteni).

### **Oksykodon**

**Działanie:** Nie wykazuje działania antagonistycznego, dodatkowo działa przeciwbólowo i uspokajająco.

**Wskazania:** W grupie chorych onkologicznych leczenie bólu o nasileniu umiarkowanym do dużego.

**Najczęstsze działania niepożądane:** Uspokojenie, senność, zawroty głowy, ból głowy, zaparcia, nudności, wymioty, świąd, zmniejszenie apetytu do jego utraty, zmiany nastroju i osobowości, zmniejszenie aktywności, niepokój, nadmierna aktywność, pobudzenie, nerwowość, bezsenność, zaburzenia myślenia, splątanie, omdlenia, parestezje, niedociśnienie tętnicze, duszność, ból brzucha, biegunka, suchość w jamie ustnej, czkawka, niestrawność, reakcje skórne, osutka, zatrzymanie moczu, bolesne oddawanie moczu, nagłe parcie na pęcherz, pocenie się, również z dreszczami, osłabienie.

**Nazwa handlowa (producent):** Oxycontin, Oxynorm (Norpharma/Mundipharma).

### **Buprenorfina**

**Działanie:** Silny przeciwbólowy lek opioidowy, stanowi półsyntetyczną pochodną tebainy, alkaloidu opium.

**Wskazania:** Zwalczanie silnego bólu ostrego i przewlekłego w okresie okołoperacyjnym oraz silnego lub umiarkowanego bólu nowotworowego.

**Najczęstsze działania niepożądane:** Nudności, zawroty głowy, wymioty, zaparcia, zwężenie źrenic, obniżenie ciśnienia tętniczego, pocenie się, ból głowy, zaburzenia oddychania, splątanie, zaburzenia snu, niepokój ruchowy, nadmierne uspokojenie, senność, duszność, suchość błony śluzowej jamy ustnej, osutka, uczucie zmęczenia, utrata łaknienia, objawy psychotyczne (omamy, uczucie lęku, koszmarne sny), pogorszenie koncentracji, zaburzenia mowy, uczucie zdrętwienia, zaburzenia równowagi, parestezje, zaburzenia widzenia, nieostre widzenie, uderzenia gorąca, zahamowanie ośrodka oddechowego, zgaga, zatrzymanie moczu, zaburzenia mikcji, nagłe zmiany nastroju, drgania pęczkowe mięśni. Buprenorfina – częściowy agonista – jest podobna do opioidów o mieszanych właściwościach agonistyczno-antagonistycznych, takich jak: pentazocyna, nalbufina, butorfanol. Związki te wykazują jednak w większości „efekt pułapowy”. W leczeniu bólu przewlekłego ago-antagoniści mają ograniczone zastosowanie ze względu na zależne od dawki działania psychotomimetyczne, a stosowane u pacjentów uzależnionych od morfiny lub innych pełnych agonistów receptora  $\mu$  mogą spowodować zespół odstawienny w wyniku ich antagonistycznego działania na receptor  $\mu$ . Wszystkie w/w leki charakteryzują się mniejszym potencjałem uzależniającym w stosunku do pełnych agonistów. Aktualnie w Polsce dostępne są jedynie preparaty buprenorfiny i pentazocyny.

**Nazwa handlowa (producent):** Bunondol (Polfa); Transtec (Grünenthal)(18).

Ze względu na sposób stymulacji receptorów opioidy można podzielić na (tabela 1):

- pełnych agonistów – cechują się względną wybiórczością w stosunku do receptorów  $\mu$ , co odzwierciedla ich podobieństwo do morfiny;
- częściowych agonistów – agonizm częściowy głównie w stosunku do receptorów  $\mu$ .

Opioidy o mieszanych właściwościach agonistyczno-antagonistycznych wchodzi w interakcje z więcej niż jedną klasą receptorów, w wyniku czego mogą działać jako agonista na jeden receptor i jako antagonistą na drugi.

Słabi pełni agonisci, np. tramadol, kodeina, hydrokodon, propoksyfen, są często przepisywane w kombinacji z nieopiodowymi lekami przeciwbólowymi.

Silni pełni agonisci, np. morfina, hydromorfon, oksymorfon, metadon, leworfanol, fentanyl i oksykodon, są generalnie używani do leczenia bólu o natężeniu umiarkowanym do silnego. W przeciwieństwie do leków z grupy NLPZ, morfina i inni pełni agonisci nie mają określonej maksymalnej efektywnej dawki przeciwbólowej, tzn. mogą one być bezpiecznie podawane w zwiększających się dawkach

do momentu usunięcia bólu i tak długo, jak długo tolerowane są efekty uboczne. W przypadku tych opioidów nie ma standardowej dawki leczniczej. Odpowiednia dawka przeciwbólowa powinna być określana na podstawie indywidualnych potrzeb pacjenta (16).

Charakterystyczną cechą wszystkich leków opioidowych jest rozwój tolerancji i uzależnienia psychicznego przy wielokrotnym przyjmowaniu leku. Tolerancja oznacza, że z czasem lek traci swą skuteczność i do wywołania takiej samej reakcji fizjologicznej trzeba stosować coraz większe dawki. W następstwie obniżenia skuteczności dawki leku pacjent na początku zauważa zmniejszenie występowania działań niepożądanych i skrócenie czasu działania przeciwbólowego. Podczas gdy tolerancja farmakologiczna może rozwinąć się na obecnie stosowany opioid, tolerancja w stosunku do innych opioidów może także się rozwinąć, ale nie musi być aż tak wyraźna. Mówimy wtedy o niepełnej tolerancji krzyżowej. Tolerancja krzyżowa występuje pomiędzy opioidami działającymi na ten sam typ receptora opioidowego. Aby zbilansować niepełną krzyżową tolerancję podczas dokonywania zmiany jednego opioidu na inny, zaleca się rozpocząć od podawania 50–75% obliczonej równoważnej dawki przeciwbólowej nowego opioidu (tabela 2). Ważnym wyjątkiem jest metadon, w którego przypadku podaje się 10–25% obliczonej równoważnej dawki nowego opioidu.

Uzależnienie oznacza złożony i nie w pełni poznany zespół zmian homeostazy organizmu, powodujący zakłócenia równowagi homeostatycznej po odstawieniu leku. To zakłócenie często ujawnia się po nagłym przerwaniu podawania opioidu lub powoduje zespół odstawienia. Do jego wystąpienia można również doprowadzić, podając antagonistę opioidu (np. nalokson) lub opioid o mieszanych właściwościach agonistyczno-antagonistycznych (np. pentazocyny). Warto zauważyć, że u pacjentów dochodzi raczej do uzależnienia fizycznego niż psychicznego, gdyż opioidy w stosowanych dawkach przeciwbólowych rzadko wywołują działania euforyzujące. Niemniej jednak przy kontrolowanym, prawidłowym stosowaniu opioidów niebezpieczeństwo wywołania uzależnienia jest niewielkie. Podając opioidy, należy pamiętać, aby obawa przed tolerancją czy uzależnieniem nigdy nie wpływała na odpowiednie ich stosowanie, tzn. u pacjentów uzależnionych można zaprzestać ich podawania wtedy, gdy ustąpi potrzeba stosowania środków przeciwbólowych. Klinicznie dawkę można zmniejszać o 10–20% co drugi dzień i w końcu lek można przestać podawać bez wystąpienia objawów zespołu odstawienia(16).

Podczas zwykle stosowanych dawek najbardziej powszechnymi działaniami niepożądanymi są

**Tabela 1.** Podział opioidów ze względu na sposób stymulacji receptorów – wybrane przykłady (16)

Lek	Droga podania doustnie/miejscowo	Czas działania	Doustna dawka początkowa	Komentarz
<b>Silni pełni agonści</b>				
<b>Fentanyl</b>				
Effentora	0,1, 0,2, 0,4, 0,6, 0,8 mg, tabletki podpoliczkowe	1 godz.*	0,1 mg	Instantyl, Fentora i Lunaldin wskazane są tylko do stosowania w leczeniu bólu przebiegającego (patrz słownik). Plastry transdermalne fentanylu nie powinny być stosowane w leczeniu bólu ostrego lub pooperacyjnego, ze względu na brak możliwości dostosowania dawki w krótkim czasie oraz związanego z tym ryzyka wystąpienia poważnych i zagrażających życiu zaburzeń oddechowych
Instantyl	0,05, 0,1, 0,2 mg, aerozol do nosa	1 godz.*	0,05 mg do każdego nozdrza	
Durogesic	12,5, 25, 50, 75, 100 mcg plastry transdermalne	72 godz.	12,5–25 mcg**	
Lunaldin	0,1, 0,2, 0,3, 0,4, 0,6, 0,8 mg tabletki podjęzykowe	1 godz.*	0,1 mg	
<b>Oksykodon</b>				
OxyContin	5,10,20, 40, 80 mg tabletki o przedłużonym uwalnianiu	12 godz.	5–10 mg p.o.	dawka od 10–13 mg chlorowodoru oksykodonu w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu odpowiada 20 mg siarczanu morfiny podanej w tej samej formie
<b>Metadon</b>				
Methadone hydrochloride Molteni	1 mg/ml syrop	4 godz.	2,5–10 mg p.o.	może dojść do kumulacji przy wielokrotnym stosowaniu i wydłużeniu czasu działania przeciwbólowego
<b>Petydyna</b>				
na rynku polskim dostępna tylko w postaci roztworu do wstrzykiwań, np. Dolcontral, Dolargan		2–4 godz.	–	szybszy początek działania w porównaniu z morfiną
<b>Hydromorfon, leworfanol, oksymorfon – niedostępne w Polsce</b>				
<b>Słabi pełni agonści</b>				
<b>Kodeina</b>				
		4 godz.	30–60 mg p.o.	60 mg p.o. jest równoważne 650 mg aspiryny lub paracetamolu; wykazuje efekt pułapowy
<b>Hydrokodon (Vicodin) – niedostępny w Polsce, 10 mg p.o. odpowiada 60–80 mg kodeiny p.o.</b>				
<b>Tramadol</b>				
Poltram	50 mg, tabletki	4–8 godz.	50–100 mg	słaby agonista receptorów opioidowych i inhibitor wychwytu noradrenaliny i serotoniny; 50 mg tramadolu równoważne z 60 mg kodeiny, 100 mg porównywalne z połączeniem aspiryny 650 mg z kodeiną w dawce 60 mg
Tramal Retard	100, 150, 200 mg tabletki o przedłużonym uwalnianiu	6–8 godz.	100 mg	
<b>Częściowi agonści i opioidy o mieszanych właściwościach agoistyczno–antagonistycznych</b>				
<b>Buprenorfina</b>				
Bunondol	0,2, 0,4 mg tabletki podjęzykowe	–	0,2–0,4 mg	częściowy agonista
Transtec	35, 52,5, 70 mcg/h system transdermalny	72 godz.	35 mcg**	
<b>Pentazocyna</b>				
na rynku polskim dostępna tylko w postaci roztworu do wstrzykiwań – Pentazocinum WZF, roztwór do wstrzykiwań		3–5 godz.	---	ago–antagonista, po podaniu dożylnym preparatu działanie pojawia się w ciągu 2–3 min, po podaniu domięśniowym i podskórnym w ciągu 10–20 min; działanie psychotomimetyczne

\* – ogólny czas działania przeciwbólowego po podaniu przezsłuzówkowym, dane zaczerpnięte z 2011 Lippincott's Nursing Drug Guide with Web Resources. Amy M Karch

\*\* – u pacjentów nie stosujących wcześniej opioidów

nudności, wymioty, zaparcia, senność, dezorientacja, przy czym generalnie na wszystkie (z wyjątkiem zaparc) podczas dalszego leczenia rozwija się tolerancja. Zaparcia uważa się na najbardziej dokuczliwe działanie niepożądane opioidów i już od początku należy stosować środki zmiękczające stolec i środki przeczyszczające. Czasami jednak zaparcia mogą stanowić tak duży problem, że chory będzie wymagał zmiany opioidu.

Ponadto mogą wystąpić trudności w oddawaniu moczu, skurcz moczowodów lub dróg żółciowych oraz działanie antydiuretyczne, suchość

w jamie ustnej, zawroty głowy, pocenie, zaczerwienienie twarzy, bóle głowy, bradykardia, tachykardia, kołatanie serca, niedociśnienie ortostatyczne, obniżenie temperatury ciała, niepokój, zaburzenia nastroju, obniżenie libido, omamy, zwężenie źrenic. Wymienione działania niepożądane mają tendencje do występowania częściej u pacjentów leczonych ambulatoryjnie niż u osób obłożnie chorych, a także u pacjentów bez silnych dolegliwości bólowych.

U niektórych pacjentów może wystąpić podwyższenie ciśnienia wewnątrzczaszkowego.

Po zastosowaniu dużych dawek opioidów odnotowywano sztywność mięśniową.

Większe dawki opioidów mogą spowodować najpoważniejsze działanie niepożądane, jakim jest depresja oddechowa, aczkolwiek rzadko jest ona obserwowana, jeżeli opioidy stosowane są zgodnie z zaleceniami.

Morfina i niektóre inne opioidy powodują uwalnianie histaminy, co związane jest z wielkością zastosowanej dawki leki i może prowadzić do wystąpienia pokrzywki, świądu, niedociśnienia tętniczego, zaczerwienienia. Odnotowywano kontaktowe zapalenie skóry oraz ból i podrażnienie w miejscu wstrzyknięcia preparatu. Rzadko występowały reakcje anafilaktyczne po podaniu dożylnym.

Większość działań niepożądanych można ograniczyć przez stosowanie małych dawek początkowych, dłuższych przerw między kolejnymi dawkami i stopniowego zwiększania dawek. Jednak zaparcia, nudności i wymioty wymagają często profilaktyki lub leczenia.

Poza ogólnymi wytycznymi zawartymi w opisie drabiny analgetycznej WHO, do czynników, którymi należy się kierować przy wyborze opioidu należą: siła działania, właściwości farmakokinetyczne i dostępne drogi podania. Jeżeli potrzebne jest podawanie opioidów w wysokich dawkach, korzystne może być wybranie związku silniejszego, tak aby można go było podawać w mniejszej objętości. Istotnym czynnikiem jest również czas utrzymywania się działania. Na przykład opioidy takie jak metadon mogą być odpowiednie wtedy, kiedy pożądanym jest rzadsze podawanie dawek. W przypadku krótkich bolesnych zabiegów dobrym wyborem będzie szybko działający i szybko rozprzestrzeniający się związek. W szczególnych przypadkach, gdy konieczne jest obniżenie ryzyka uzależnienia, lub u pacjentów, którzy nie mogą tolerować innych opioidów, racjonalne może być wybranie częściowego agonisty lub związku o mieszanych właściwościach ago-antagonistycznych (16).

W tabeli 1 zostały przedstawione opioidy z uwzględnieniem wybranych nazw handlowych preparatów dostępnych na rynku polskim.

Otrzymano: 2013.12.04 · Zaakceptowano: 2014.01.07

### Piśmiennictwo

- Melzack R., Wall P.D.: Tajemnica bólu, tłum. E. Wesolek, Wydawnictwo WAM, Kraków 2006: 66.
- Parada-Turska J., Piotrowski M., Szczepański L.: Medyczne i pozamedyczne problemy bólu przewlekłego, *Reumatologia* 2002, 40(4): 250-252.
- Kuś M.: Podstawy diagnostyki i leczenia bólu przewlekłego, [w:] B. Kamiński, A. Kübler (red.), *Anestezjologia i intensywna terapia dla*

Tabela 2. Przybliżone dawki równoważne wybranych opioidów (16)

Lek	Droga podania	Średnie równoważne dawki w stosunku do 10 mg i.m. morfiny
<b>Silni pełni agonści</b>		
Fentanyl	i.m.	0,1 mg
	TD	0,2 mg
	TM	0,2 mg
Petydyna	i.m.	100 mg
	p.o.	200 mg
Metadon	i.m.	10 mg (pojedyncza dawka)
		1 mg (ból przewlekły)
	p.o.	20 (pojedyncza dawka)
		2 mg (ból przewlekły)
Morfina	i.m.	10 mg
	p.o.	30 mg
Oksykodon	p.o.	20 mg
<b>Częściowi agonści i opioidy o mieszanych właściwościach agoistyczno-antagonistycznych</b>		
Buprenorfina	i.m.	0,4 mg
Pentazocyna	i.m.	30 mg
	p.o.	50 mg

p.o. – doustnie; i.m. – domięśniowo, TD – przez skórnie, TM – przez śluzówkowo

- studentów medycyny, Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2002, wyd. 1: 244-248.
- Merskey H., Bogduk N., editors.: Classification of chronic pain: descriptions of chronic pain syndromes and definitions of pain terms. 2<sup>nd</sup> red. Seattle: IASP Press, 1994: 210-11.
  - Hilgier M.: Ból przewlekły – problem medyczny i społeczny, *Przewodnik Lekarza*, 2002, nr 1. [http://www.termedia.pl/Czasopismo/Przewodnik\\_Lekarza-8/Streszczenie-681](http://www.termedia.pl/Czasopismo/Przewodnik_Lekarza-8/Streszczenie-681). Dostęp 5.09.2013.
  - Domżał T.M.: Ból podstawowy objaw w medycynie, Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 1996: 52-58.
  - Pyszkowska J.: Leczenie bólu w praktyce lekarza rodzinnego, *Lekarz* 2002, 3: 23.
  - Wordliczek J., Dobrogowski J.: Patomechanizmy bólu, *Terapia* 2005: 6-11.
  - Bączek E., Łuczak J., Kotlińska-Lemieszek A.: Patomechanizm i leczenie farmakologiczne bólu neuropatycznego, *Nowa Medycyna* 1999, 8.
  - Filipczak-Bryniarska I., Wordliczek J.: Lekarz wobec bólu i cierpienia człowieka, *Anestezjologia i Ratownictwo* 2008, 2: 103-104.
  - Hilgier M.: Ból u chorych na nowotwór i jego leczenie, *Terapia* 2003: 45-54.
  - Bennett R.M.: Nowe koncepcje w neurobiologii bólu przewlekłego – nieprawidłowe przetwarzanie informacji czuciowej w fibromialgii, *Ból* 2002, 3(1): 13-15.
  - Steciwo A., Kurpas D.: Podstawowe zasady leczenia ostrego i przewlekłego bólu w praktyce lekarza rodzinnego, *Terapia* 2006: 53-60.
  - Kozaczuk P.: Bezpieczeństwo terapii – leki przeciwbólowe – cz.1, *Farmakoekonomika szpitalna* 2010, 11: 2.
  - Kotlińska-Lemieszek A., Bączek E., Łuczak J.: Podstawy patofizjologii i diagnostyki bólów nowotworowych. Zespoły bólowe najczęściej występujące u pacjentów w zaawansowanym okresie choroby nowotworowej, *Nowa Medycyna* 1999, 8.
  - Kozaczuk P.: Bezpieczeństwo terapii – leki przeciwbólowe – cz. 2 (opioidy), *Farmakoekonomika szpitalna* 2010, 12: 1-5. [http://www.leki-informacje.pl/189,leki\\_przeciwbolowe\\_8211\\_cz\\_2.html](http://www.leki-informacje.pl/189,leki_przeciwbolowe_8211_cz_2.html). Dostęp: 18.09.2013.
  - Kotlińska-Lemieszek A., Łuczak J.: Analgetyki nieopioioidowe i opioioidowe stosowane w leczeniu bólu nowotworowego, *Nowa Medycyna* 1999, 8.
  - Leki stosowane w leczeniu bólu w chorobie nowotworowej, [http://www.onkonet.pl/dp\\_lek\\_pbol.html](http://www.onkonet.pl/dp_lek_pbol.html). Dostęp: 18.09.2013.
  - Kotlińska-Lemieszek A., Bączek E., Łuczak J.: Leczenie bólów o niskiej wrażliwości na opioidy/morfinę, *Nowa Medycyna* 1999, 8.

# Rola apteki szkoleniowej WUM w edukacji przyszłych pokoleń farmaceutów

Piotr Merks<sup>1</sup>, Anna Sawicka<sup>2</sup>, Małgorzata Kozłowska-Wojciechowska<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Zakład Farmacji Klinicznej i Opieki farmaceutycznej, Wydział Farmaceutyczny, Warszawski Uniwersytet Medyczny

<sup>2</sup> Student, Wydział Farmaceutyczny, Warszawski Uniwersytet Medyczny

Adres do korespondencji: Piotr Merks, Zakład Opieki Farmaceutycznej, Warszawski Uniwersytet Medyczny, ul. Banacha 1, 02-097 Warszawa, e-mail: piotr.merks@wum.edu.pl

## The role of virtual training pharmacy in education of future generations of pharmacists at the Faculty of Pharmacy, Medical University of Warsaw

Pharmaceutical care and clinical pharmacy are the main directions of teaching pharmacy in the European Union and the United States. This system is not only known from other international universities, but also in Western Europe. Thanks to implementing the virtual pharmacy, it will be possible to train students by conducting simulation of the situation from a community pharmacy. Students under the supervision of teachers will be able to practice specific tasks and activities. They will be able to check and apply the knowledge acquired during the theoretical classes therefore gain better education. Academic teachers obtained a new tool for improving their knowledge to transfer it in to the future skills of the pharmacists. All pharmacy activities are documented in the modern system called Patient Medical Record (PMR), presented at the opening of pharmacy training at the Medical University of Warsaw 23<sup>rd</sup> of May 2013. Pharmacy is equipped with a Polish computer systems, EPOS type: Kamsoft, Amax. One of the most advanced elements of the pharmacy program is to teach how to document pharmaceutical care. Along with built-in pharmaceutical care standards like British National Formulary we created the top-notch educational tool. This technology is used by universities in the UK, Australia and UAE. Investment was financed from the funds of the University.

**Keywords:** Virtual pharmacy, pharmacy education.

© Farm Pol, 2014, 70(2): 84-88

symulacji pracy w aptece ogólnodostępnej. W tych wspaniałych warunkach studenci pod opieką nauczycieli akademickich będą mogli w praktyce przeciwyczyć poszczególne zadania i czynności aptekarskie oraz będą mogli sprawdzić i zastosować wiedzę zdobytą podczas zajęć teoretycznych. Studenci zyskują lepsze warunki kształcenia, a nauczyciele akademicy nowe narzędzie do przekazywania wiedzy kolejnym rocznikom przyszłych farmaceutów. Całość działań jest dokumentowana nowoczesnym systemem Dokumentacji Medycznej Pacjenta (DMP), przedstawionym 23 maja 2013 r. na otwarciu Apteki Szkoleniowej Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego. Jest to program do dokumentowania opieki farmaceutycznej wraz z wbudowanymi standardami pracy. System do edukacji jest najwyższej klasy narzędziem edukacyjnym, z którego korzystają uniwersytety m.in. w Wielkiej Brytanii, Australii oraz w Emiratach Arabskich. Apteka wyposażona jest również w polskie systemy komputerowe typu EPOS: Kamsoft, Amax do obsługi pacjenta oraz realizacji recept (fotografia 1).

## Uroczyste otwarcie Apteki Szkoleniowej Wydziału Farmaceutycznego w Warszawie

23 maja 2013 r. otwarta została nowoczesna Apteka Szkoleniowa Wydziału Farmaceutycznego z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej. W uroczystości, której gospodarzem był dziekan dr hab. Piotr Wroczyński, uczestniczyli także: rektor prof. Marek Krawczyk i prorektor prof. Renata Górka. Na otwarciu apteki przybyli: wiceprezes Naczelnej Izby Aptekarskiej dr Marek Jędrzejczak, wiceprezes Naczelnej Izby Lekarskiej dr Konstanty Radziwiłł, prezes Warszawskiej Okręgowej Izby Aptekarskiej

## Wstęp

Opieka Farmaceutyczna i Farmacja Kliniczna to przedmioty, które stanowią główne kierunki nauczania farmacji w Unii Europejskiej i Stanach Zjednoczonych. System znany jest nie tylko z innych uczelni krajowych, ale sprawdził się również w krajach Europy Zachodniej. Dzięki Aptece możliwe będzie szkolenie studentów poprzez prowadzenie

Alina Fornal, przedstawicielki władz wydziałów naszej uczelni i uczelni medycznych z Krakowa i Lublina, reprezentanci Departamentu Polityki Lekowej Ministerstwa Zdrowia, Głównego Inspektora Farmaceutycznego oraz Mazowieckiego Wojewódzkiego Inspektora Farmaceutycznego. Obecny był także poprzedni dziekan Wydziału Farmaceutycznego prof. Marek Naruszewicz, który znacząco przyczynił się do powstania Apteki Szkoleniowej, kanclerz Małgorzata Kozłowska oraz wielu kierowników Katedr i Zakładów Wydziału Farmaceutycznego. Podczas uroczystości dziekan dr hab. Piotr Wroczyński podkreślał, że to przełomowy dzień w jakości kształcenia farmaceutów na Wydziale. „To znakomite narzędzie dydaktyczne” – mówił dziekan, zwracając uwagę na rolę nauczania opieki farmaceutycznej i farmacji klinicznej, a także na unikalny, autorski System Indywidualnej Opieki Farmaceutycznej – SIOF-WUM oraz program szkoleniowy do dokumentowania opieki farmaceutycznej.

„Cieszę się, że dzisiaj, po blisko 20 latach od pomysłu, idea utworzenia Apteki Szkoleniowej staje się faktem. (...) Opieka farmaceutyczna i farmacja kliniczna to przedmioty, które stanowią główne kierunki nauczania farmacji w Unii Europejskiej i Stanach Zjednoczonych. Ta inwestycja daje możliwość nauczania i praktycznego wprowadzania założeń systemu opieki farmaceutycznej – czyli opieki farmaceuty-aptekarza nad pacjentem. System znany jest nie tylko z innych uczelni krajowych, ale sprawdził się również w krajach Europy Zachodniej. (...) Dzięki Aptece możliwe będzie szkolenie studentów poprzez prowadzenie symulacji pracy w aptece ogólnodostępnej. W tych wspaniałych warunkach studenci pod opieką nauczycieli akademickich będą mogli w praktyce przećwiczyć poszczególne zadania i czynności aptekarskie oraz będą mogli sprawdzić i zastosować wiedzę zdobytą podczas zajęć teoretycznych. (...) Nasi studenci zyskują



Fotografia 1. Ekspedycja (autor: Anna Sawicka)

lepsze warunki kształcenia, nauczyciele akademicy nowe narzędzie do przekazywania wiedzy kolejnym rocznikom przyszłych farmaceutów” – mówił podczas uroczystości rektor prof. Marek Krawczyk (fotografie 2, 3, 4).



Fotografie 2, 3, 4. Studenci uczą się realizacji recept oraz nazw produktów leczniczych. Edukacyjne metkowanie na zapleczu nie będzie już potrzebne (autor: Anna Sawicka)

O znaczeniu nowej inwestycji dla jakości kształcenia farmaceutów mówił prof. Edmund Sieradzki – kierownik Zakładu Farmacji Stosowanej. Prof. Małgorzata Kozłowska-Wojciechowska, kierownik Zakładu Opieki Farmaceutycznej, podkreślała konieczność współpracy lekarzy i farmaceutów w opiece nad pacjentem, a także zwracała uwagę na rangę zawodu farmaceuty. Ważę otwarcia Apteki Szkoleniowej na Wydziale podkreślali w swoich wystąpieniach także wiceprezes Naczelnej Izby Aptekarskiej dr Marek Jędrzejczak i prezes Warszawskiej Okręgowej Izby Aptekarskiej pani Alina Fornal.

Podczas otwarcia odbyło się również zwiedzanie Apteki Szkoleniowej i prezentacja przez prof. Małgorzatę Kozłowską-Wojciechowską i mgr. Piotra Merksa autorskiego Systemu Indywidualnej Opieki Farmaceutycznej – SIOF-WUM oraz programu szkoleniowego do dokumentowania opieki farmaceutycznej.

### **Czym jest system indywidualnej opieki farmaceutycznej SIOF-WUM?**

System SIOF to zbudowany w oparciu o definicję opieki farmaceutycznej system nowoczesnych usług aptecznych, począwszy od podstawowych po zaawansowane. System ten stanowi ustandaryzowanie i rozszerzenie obowiązujących obecnie usług aptecznych wynikających z *Ustawy Prawo Farmaceutyczne* oraz *Ustawy o Izbach Aptekarskich*. Badania nad SIOF prowadzone są od 2011 r. w Zakładzie Opieki Farmaceutycznej kierowanym przez prof. dr hab. n. med. Małgorzatę Kozłowską-Wojciechowską. Usługi wchodzące w skład SIOF powinny być oferowane w polskich aptekach w celu realizowania podstawowych zadań opieki farmaceutycznej, których najważniejszym odbiorcą jest pacjent. Wszystkie te działania dokumentowane są za pomocą nowoczesnego systemu Dokumentacji Medycznej Pacjenta (DMP). System DMP jest projektem Wydziału Farmaceutycznego i został oficjalnie zaprezentowany podczas otwarcia Apteki Szkoleniowej WUM. System opieki farmaceutycznej SIOF jest systemem łączącym wszystkie osiągnięcia w tej dziedzinie poczynione w Polsce oraz jest centralną platformą integrującą opiekę farmaceutyczną w naszym kraju.

### **Na jakie kategorie usług dzieli się system SIOF-WUM?**

1) SPOF – SYSTEM PODSTAWOWEJ OPIEKI FARMACEUTYCZNEJ – są to usługi, które rozszerzają obecnie obowiązujące usługi podstawowe wynikające z PF oraz Ustawy o Izbach Aptekarskich.

Dla potrzeb systemu SPOF określone zostały standardy usług służących do udzielania rzetelnej informacji dotyczącej farmakoterapii pacjenta w celu podniesienia bezpieczeństwa farmakoterapii. Na SPOF składają się:

– **USŁUGA SIIP – SYSTEM INDYWIDUALNEGO INFORMOWANIA PACJENTA** – informacje dla pacjenta dotyczące danej grupy leków lub jednostki chorobowej, na którą leczy się pacjent bądź na którą zostały mu przepisane leki.

Wskazówki w ramach prowadzenia opieki farmaceutycznej zostały określone dla 40 jednostek chorobowych oraz 100 (Top 100) produktów leczniczych najczęściej wydawanych na receptę w Polsce. Usługa SIIP, będąca częścią systemu SIOF, jest rozbudowanym systemem informowania pacjenta i udostępniania ulotek informacyjnych oraz przygotowania farmaceutów do prowadzenia opieki farmaceutycznej. Wszystko zbudowane zostało w oparciu o międzynarodowe standardy oraz zgodnie z wymogami dyrektyw unijnych dotyczących bezpiecznej farmakoterapii i *pharmacovigilance*.

– **USŁUGA SIEL – (SYSTEM INDYWIDUALNEGO ETYKIETOWANIA LEKÓW)** – etykiety z dawkowaniem dla pacjenta wraz z systemem ostrzeżeń.

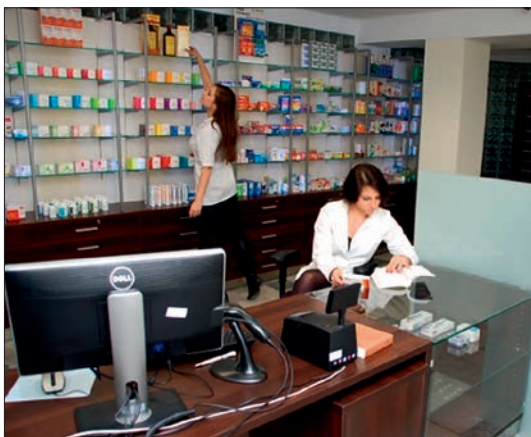
System SIEL jest systemem etykietowania aptecznego, czyli pierwszym krokiem w celu przygotowania leku indywidualnie dla pacjenta. Etykieta zawiera spersonalizowane dane pacjenta umieszczone na opakowaniu produktu leczniczego wraz z informacją o jego dawkowaniu i ostrzeżeniami. Apteczne etykietowanie leków jest zgodne z prawem polskim oraz wchodzi w zakres opieki farmaceutycznej. Etykiety nalepiane są na opakowaniu produktu leczniczego, w miejscu do tego przeznaczonym, z napisem – *Miejsce na etykietę farmaceuty*. Badania nad systemem etykietowania aptecznego prowadzone były w 2012 r. przez nasz zakład.

– **USŁUGA SAPR – SYSTEM APTECZNEGO POWTARZANIA RECEPT** – jest to usługa, która dzięki zastosowaniu nowego modelu recepty umożliwi wielokrotną, powtórzną realizację recepty przez aptekę otwartą.

– **USŁUGA SZOM – SYSTEM ZARZĄDZANIA ODPADAMI MEDYCZNYMI** – procedura zwracania leków do apteki.

Ze względu na brak odpowiednich regulacji zwrot leków do apteki odbywa się poza procedurami. W ramach programu opieki farmaceutycznej przygotowane zostały algorytmy zwracania leków do aptek. Procedury te są zgodne z dyrektywą unijną dotyczącą zakłóć podczas postępowania z odpadami medycznymi.





## 2) USŁUGI SROF – SYSTEM ROZSZERZONEJ OPIEKI FARMACEUTYCZNEJ

Usługi SROF to grupa zaawansowanych usług farmaceutycznych, przygotowana w oparciu o badania epidemiologiczne przeprowadzone na terenie Polski. Zaliczają się do nich: NTZ – nikotynowa terapia zastępcza, SOFA – system opieki farmaceutycznej astma, SOFC – system opieki farmaceutycznej cukrzyca, SOFN – system opieki farmaceutycznej nadciśnienie, SOFD – system opieki farmaceutycznej dermatologia (łupież, trądzik, egzema, łuszczyca, inne), SOFZM – system opieki farmaceutycznej nad pacjentem z zespołem metabolicznym oraz inne podyktowane badaniami epidemiologicznymi wynikającymi z lokalnych potrzeb. W ramach usług SROF funkcjonuje usługa Przeglądu Stosowanych Leków – PSL, z podziałem na przegląd podstawowy (niekliniczny) PPSL, przegląd zaawansowany (kliniczny) ZPSL, przegląd apteczki domowej PAD, przegląd leków, które pacjent otrzymał po wyjściu ze szpitala PLSZ – przegląd leków szpitalnych.

To tylko niektóre z usług dodatkowych, jakie oferuje system SIOF. Jednym z dodatkowych elementów nowoczesnego systemu jest wprowadzenie systemu autoryzacji leków.



Fotografie 5, 6, 7. Sala obsługi (ekspedycja)

### Apteka szkoleniowa

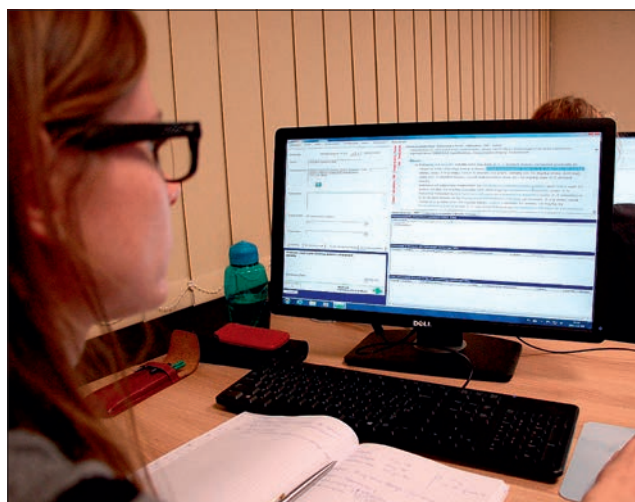
Apteka Szkoleniowa Wydziału Farmaceutycznego to ponad 100 m<sup>2</sup> powierzchni, która obejmuje: salę obsługi z trzema stanowiskami (fotografie 5, 6, 7), salę wykładową (fotografie 8, 9) oraz pokój



Fotografie 8, 9. Sala wykładowa



Fotografia 10. Pokój konsultacji (autor Anna Sawicka)



Fotografia 11. System Dokumentacji Medycznej Pacjenta (DMP) (autor Anna Sawicka)



Fotografia 12. Studenci pod czujnym okiem nauczyciela uczą się obsługi systemu Dokumentacji Medycznej Pacjenta (autor Anna Sawicka)



Fotografia 13. Radość naszych studentów – bezcenna (autor: Anna Sawicka)

konsultacji (fotografia 10). Zastosowano w niej nowoczesne rozwiązania, które umożliwiają rejestrację obrazu w sali obsługi i przekazywanie go do sali wykładowej. Najnowocześniejsza apteka w Polsce zbudowana jest w oparciu o model fińsko-brytyjsko-australijski.

Jednym z najnowocześniejszych elementów apteki jest program do dokumentowania opieki farmaceutycznej wraz z wbudowanymi standardami dla pracy farmaceutów i pierwsza kompleksowa baza pacjenta umieszczona na centralnym serwerze WUM.

W Aptece wprowadzony został w pełni zintegrowany system Dokumentacji Medycznej Pacjenta (DMP) do sprawowania szeroko pojmowanej opieki farmaceutycznej oraz doskonalenia wiedzy klinicznej naszych przyszłych absolwentów (fotografie 11, 12, 13). Dzięki tej platformie będziemy mogli prowadzić najwyższej jakości zajęcia z farmacji klinicznej.

Nasz system do edukacji jest systemem na najwyższym światowym poziomie. Inwestycja została sfinansowana ze środków własnych Uczelni.

Otrzymano: 2013.12.02 · Zaakceptowano: 2013.12.27

650 lat Uniwersytetu Jagiellońskiego

230 lat nauczania farmacji

90 lat Katedry Technologii Postaci Leku i Biofarmacji

10 lat studiów Farmacja Przemysłowa

## Konferencja Naukowa

pod patronatem Jego Magnificencji  
Rektora Uniwersytetu Jagiellońskiego  
Prof. dr. hab. med. Wojciecha Nowaka

„Optymalizacja postaci leku:  
Nowe rozwiązania technologiczne  
w dążeniu do bezpiecznej farmakoterapii”

Zaproszeni wykładowcy:

Prof. dr hab. Stefan Chłopicki, *Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum*

Prof. Peter Kleinebudde, *Heinrich-Heine-University w Düsseldorfie*

Prof. Joao Pinto, *Uniwersytet w Lizbonie*

Prof. Wolfgang Frieb, *Ludwig-Maximilians-Universität w Monachium*

Dr Bogdan Lang, *USP Life Sciences*

Panele w języku polskim i angielskim



25.04.2014

Aula Collegium Novum UJ, ul. Gołębia 24



26.04.2014

Centrum Dydaktyczno-Kongresowe  
Wydziału Lekarskiego UJ CM,  
ul. Św. Łazarza 16

Serdecznie zapraszamy

Kraków 25–26.04.2014

Prof. dr hab. Renata Jachowicz

Katedra i Zakład Technologii Postaci Leku i Biofarmacji  
Uniwersytet Jagielloński, Collegium Medicum, Wydział Farmaceutyczny  
ul. Medyczna 9, 30-688 Kraków  
tel. 12-62-05-600





# 30-lecie powołania Wydziału Farmaceutycznego Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu

## BYDGOSZCZ

10 - 12 września 2014

Konferencja naukowa

### Nowoczesne techniki badawcze stosowane w analizie farmaceutycznej i biomedycznej

[www.chemlek.cm.umk.pl](http://www.chemlek.cm.umk.pl)

Termin rejestracji  
31. maja 2014



Collegium Medicum  
im. Ludwika Rydygiera



Uniwersytet  
Mikołaja Kopernika



Prezydent  
Miasta Bydgoszcz

Patronat  
medialny:

GAZETA  
FARMACEUTYCZNA

Gazeta  
Farmaceutyczna

farmacja  
polska

Polskie Towarzystwo  
Farmaceutyczne

# Trzecia Ogólnopolska Konferencja Naukowo-Szkoleniowa „Prowadzenie opieki farmaceutycznej”



Polskie Towarzystwo Farmaceutyczne

zaprasza na

III Konferencję Naukowo-Szkoleniową „Prowadzenie opieki farmaceutycznej”  
13–14 czerwca 2014 r.

## Podstawowe informacje oraz cel spotkania

Celem konferencji jest wymiana doświadczeń praktyków prowadzących opiekę farmaceutyczną oraz farmaceutów zdecydowanych na jej wdrożenie jako usługi farmaceutycznej. Część warsztatowa obejmuje dyskusje rzeczywistych przypadków i problemów napotykanymi w trakcie pracy z pacjentem w ramach opieki farmaceutycznej.

Uczestnicy konferencji zostaną nagrodzeni 4 punktami edukacyjnymi w ramach szkolenia ciągłego farmaceutów. Dodatkowo 10 punktów (z testem) można uzyskać za udział w warsztatach organizowanych w ramach naszej konferencji.

Podczas konferencji będzie możliwość przedstawienia wyników własnych prac naukowych w postaci plakatu lub prezentacji ustnej.

Czynny udział w konferencji premiowany będzie dodatkowymi 4 punktami edukacyjnymi. Więcej informacji znajduje się na stronie <http://www.opiekafarmaceutyczna.com.pl/>.

Do udziału w konferencji zapraszamy wszystkich farmaceutów zainteresowanych ideą opieki farmaceutycznej. Warsztaty i wykłady zostały przygotowane z myślą o osobach, które już prowadzą opiekę dla swoich pacjentów oraz tych, którzy planują jej wprowadzenie w najbliższym czasie.

## Program konferencji

### Piątek, 13 czerwca 2014 r.

09.00–11.30	Rejestracja uczestników
11.30–13.00	Sesja plenarna I – rozpoczęcie konferencji i wykłady plenarne
13.00–14.00	Lunch
14.00–15.30	Warsztaty szkoleniowe (w grupach) cz. I
15.30–16.00	Przerwa kawowa
16.00–18.15	Warsztaty szkoleniowe (w grupach) cz. II
20.00	Kolacja

### Sobota, 14 czerwca 2014 r.

09.00–10.30	Sesja plenarna II – prezentacje wyników badań
10.30–11.00	Przerwa kawowa
11.00–13.15	Warsztaty szkoleniowe (w grupach) cz. I
13.30–14.30	Lunch
14.30–16.00	Warsztaty szkoleniowe (w grupach) cz. II
16.00–16.30	Sesja plenarna III – podsumowanie szkoleń i zakończenie konferencji

## Planowane warsztaty

### *Komunikacja i informacja o leku w pracy aptekarza – wybrane aspekty teoretyczne i praktyczne*

1. Podstawy komunikacji w aptece.
2. Komunikacja z pacjentem.
3. Informacja naukowa o leku.

### *Prawo farmaceutyczne. Kodeks Etyki Aptekarza RP*

1. Prawne aspekty pracy zawodowej farmaceuty w Polsce i Unii Europejskiej.
2. Deontologia i etyka zawodowa.
3. Dobra Praktyka Apteczna.
4. Standardy dobrej praktyki dystrybucyjnej.

### *Opieka farmaceutyczna: geriatrya*

1. Wykrywanie i rozwiązywanie problemów lekowych występujących w grupie pacjentów geriatrycznych.
2. Komunikacja z osobą starszą – niwelowanie ograniczeń fizycznych związanych z komunikowaniem, przygotowanie indywidualnych materiałów edukacyjnych dla pacjentów.
3. Zasady doboru leków OTC w tej populacji pacjentów.

### *Proces decyzyjny w opiece farmaceutycznej – podejmowanie decyzji terapeutycznych i analiza ich konsekwencji*

1. Opieka nad pacjentem z chorobą zakrzepowo-zatorową.
2. Analiza konsekwencji podjętych decyzji terapeutycznych.

3. Skuteczna komunikacja z pacjentem, przygotowanie i przekazywanie informacji oraz edukacja dostosowana do potrzeb i możliwości percepcyjnych pacjenta.

#### **Nutraceutyki, suplementy i witaminy**

1. Suplementy diety i ich podział. Czym suplementy diety różnią się od żywności i leków. Wskazania i przeciwwskazania do suplementacji. Znaczenie suplementacji w racjonalnej diecie.
2. Antyoksydanty i ich znaczenie w profilaktyce i leczeniu chorób cywilizacyjnych.
3. Ziołowe suplementy diety. Bezpieczeństwo ich stosowania. Wybrane preparaty.
4. Omówienie racjonalnej suplementacji witaminowej w różnych grupach wiekowych. Przegląd współczesnego stanu wiedzy na wpływ nadmiernych dawek witamin oraz ich zastosowaniu w profilaktyce i w leczeniu niektórych jednostek chorobowych.
5. Omówienie interakcji pokarmów, leków OTC z suplementami diety. Bezpieczeństwo stosowania suplementów diety w wieku podeszłym.

#### **Warsztaty**

Warsztaty realizowane będą równolegle w przewidzianych w programie godzinach. Każdego dnia realizowane są te same tematy (z wyjątkiem warsztatu *Prawo farmaceutyczne. Kodeks Etyki Aptekarza RP*, realizowanego WYŁĄCZNIE w dniu 13 czerwca 2014 r.). Każdy z uczestników będzie dzięki temu mógł uczestniczyć w dwóch różnych

warsztatach. Każdy warsztat trwa 5×45 minut. Wykładowcami są nauczyciele akademicy z wydziałów farmaceutycznych, m.in. w Wrocławiu, Sosnowcu, Krakowie, Gdańsku i Lublinie.

Organizatorzy zastrzegają sobie prawo do zmiany tematyki warsztatów. W razie ewentualnych zmian uczestnicy zostaną o nich poinformowani.

#### **Miejsce konferencji**

Dom Gościnny UJ Przegorzały, ul. Jodłowa 13, 30–252 Kraków

#### **Organizatorzy**

**Polskie Towarzystwo Farmaceutyczne**  
Ogólnopolska Sekcja Opieki Farmaceutycznej  
Ogólnopolska Sekcja Prawa Farmaceutycznego  
Wydział Farmaceutyczny CM UJ

#### **Komitet organizacyjny**

**Przewodnicząca:** dr hab. n. farm. Agnieszka Skowron  
dr n. farm. Bożena Karolewicz  
dr n. farm. Mariola Drozd  
dr n. farm. Lucyna Bułaś  
dr n. farm. Agnieszka Zimmermann  
mgr farm. dr n. med. Anna Gołda  
mgr farm. Justyna Dymek  
mgr Małgorzata Kozłowska  
mgr farm. Joanna Machalska  
mgr farm. Wioletta Polak

#### **Współpraca**

Okręgowa Izba Aptekarska w Krakowie



#### **Patroni medialni**



INFORMACJA O SYMPOZJUM

# 10. Środkowoeuropejskie Sympozjum Technologii Farmaceutycznej w Portorož w Słowenii, 18–20 września 2014 roku

Tematem sympozjum będzie terapia lekowa pacjentów z określonych grup, takich jak: dzieci, osoby starsze, pacjenci z niewydolnością nerek i wątroby, po udarach, kobiety w ciąży i karmiące, pacjenci cierpiący na kilka chorób, w celu zapewnienia optymalnej farmakoterapii, uwzględniającej odpowiednią postać farmaceutyczną, sposoby podawania i dawkowanie.

W programie sympozjum znajdą się następujące sekcje:

1. Zaawansowane systemy dostarczania leków w wybranych populacjach.

2. Granice oceny biofarmaceutycznej w celu umożliwienia wczesnej rejestracji leku.
3. Dostosowywanie właściwości fizykochemicznych nanomateriałów do skuteczności i bezpieczeństwa terapii.
4. Ostatnie osiągnięcia w modelowaniu w medycynie spersonalizowanej.

W imieniu organizatorów zapraszamy Państwa do uczestnictwa w sympozjum. Szczegółowe informacje dotyczące uczestnictwa można znaleźć na stronie: [www.cespt2014.org](http://www.cespt2014.org).



10th Central European Symposium on Pharmaceutical Technology & 8th Annual PSSRC –

Pharmaceutical Solid State Research Cluster Symposium and Satellite Symposium of CESPT 2014

Join us in Portorož, Slovenia for the

## 10th Central European Symposium on Pharmaceutical Technology

The exciting programme of the Portorož symposium aims to incorporate relevant topics from pharmaceutical technology, biopharmaceutics, pharmacokinetics / pharmacodynamics and clinical outcomes of drug delivery systems. The leading topic of the programme will be devoted to **Translation of Basic Concepts into Drug Delivery for Specific Populations**.

The conference will be accompanied by a Satellite symposium **Functionality Related Characteristics of Materials for Controlled Release** which will be associated with the 8th Annual PSSRC – Pharmaceutical Solid State Research Cluster Symposium.

- ⓘ Contacts
- 📅 Mark your Calendar  
Save the date in Outlook
- 👤 Invite your Colleagues
- 📄 Registration and Abstracts submission

### Sponsors



Slovenian Pharmaceutical Society, Slovenia



Slovenian Pharmaceutical Society, Slovenia



Faculty of Pharmacy,  
University of Ljubljana, Slovenia

© 2014, [cespt2014.org](http://cespt2014.org) | All rights reserved.

custom web design [naviSpJet.com](http://naviSpJet.com)

# NMR w nowoczesnej farmacji i medycynie – znaczenie i przykłady wykorzystania.

## Część III. NMR w metabolomice

Elżbieta Jodłowska<sup>1</sup>, Anna Zacharzewska<sup>1</sup>, Paulina Szulc<sup>1</sup>, Joanna Adamus<sup>1</sup>, Kornelia Czaja<sup>1</sup>, Marek Doskocz<sup>3,5</sup>, Zofia Marchewka<sup>4</sup>, Joanna Kruk<sup>2</sup>, Jacek Kujawski<sup>2,5</sup>

<sup>1</sup> Studenckie Koło Naukowe SKN Chemii Organicznej przy Katedrze i Zakładzie Chemii Organicznej Uniwersytetu Medycznego im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu

<sup>2</sup> Katedra i Zakład Chemii Organicznej, Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu, Collegium Chemicum, Poznań

<sup>3</sup> RootInnovation sp. z o.o., Wrocław

<sup>4</sup> Katedra i Zakład Toksykologii, Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu

<sup>5</sup> Fundacja Rozwoju Nauki i Biznesu w Obszarze Nauk Medycznych i Ścisłych, Wrocław

Adres do korespondencji: Joanna Kruk, Katedra i Zakład Chemii Organicznej, Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu, Collegium Chemicum, ul. Grunwaldzka 6, 60-780 Poznań, e-mail: jkruk@ump.edu.pl

### The NMR spectroscopy in modern pharmacy and medicine – importance and examples of utilization. Part III. NMR in metabolomics

Metabolomics utilising nuclear magnetic resonance spectroscopy (NMR) is becoming an increasingly popular diagnostic tool for diverse disorders. The most commonly tested metabolites are urine and blood plasma, but e.g. cerebrospinal fluid and tissue extracts are also examined. The NMR technique is used to find new diagnostic methods for disorders of neurologic origin (multiple sclerosis), gastrointestinal tract (neoplasms and autoimmune diseases), cardiovascular and metabolic origin (myocardial infarction) and other. Furthermore, it is used as a method of determining the influence of diet and xenobiotics on the metabolites. There are plenty of patented and commercially available analyses.

**Keywords:** metabolomics, metabolite, analysis, blood, urine, NMR.

© Farm Pol, 2014, 70(2): 94–104

### Wprowadzenie

W nawiązaniu do kontynuowanej przez nasz zespół na łamach „Farmacji Polskiej” tematyki dotyczącej wykorzystania spektroskopii NMR (*nuclear magnetic resonance* – jądrowy rezonans magnetyczny) w nowoczesnej farmacji i medycynie autorzy pragną przybliżyć zastosowanie technik jądrowego rezonansu magnetycznego w nowej, dynamicznie rozwijającej się dyscyplinie naukowej, jaką jest metabolomika [1]. Jako dziedzina zajmująca się ilościowym i jakościowym badaniem związków

chemicznych obecnych w moczu, osoczu krwi, pozostałych płynach ustrojowych i tkankach, przeżywa ona obecnie intensywny rozwój, co predysponuje ją w przyszłości do szerszego wejścia do kanonu praktyki klinicznej. Jakkolwiek spektroskopia NMR nie jest jedyną metodą używaną we wspomnianej gałęzi naukowej, inne techniki badawcze, takie jak chromatografia gazowa lub cieczowa wraz ze spektrometrią mas (*GC-MS* i *LC-MS* – odpowiednio *gas/liquid chromatography – mass spectrometry*), a także IR, RAMAN, również wykorzystuje się w celu charakteryzowania zmian w metabolitach [1].

### Przygotowanie próbek

Przewagą techniki NMR nad technikami chromatografii gazowej jest prostsze przygotowanie próbek. Przykładowo, dla próbek moczu oraz osocza wykorzystuje się wirowanie oraz bufor fosforanowy zawierający wzorzec TSP (sól sodowa kwasu 3-(trimetylosilyl)-2,2',3,3'-tetradeuteropropionowego, TMSP-d4) lub DSS (sól sodowa kwasu 4,4-dimetylo-4-silapentano-2,2'3,3'-tetradeutero-1-sulfonowego), 5% D<sub>2</sub>O (służący opracowaniu eksperymentu) oraz NaN<sub>3</sub> – jako substancję konserwującą. Trudniej natomiast jest przygotować próbki z tkanek, ponieważ wymaga to ekstrakcji tkanek uprzednio rozdrobionych oraz sonifikowanych. W wyniku ekstrakcji można otrzymać frakcję polarną (metabolity polarne – głównie

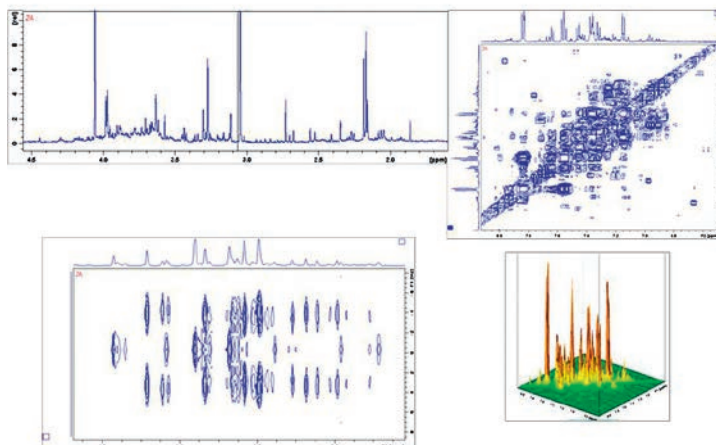


aminokwasy, cukry, aminy, ketony, kwasy) oraz niepolarną (głównie lipidy i fosfolipidy). Obecność w eluencie polarnym protein będzie skutkować poszerzeniem sygnałów pochodzących od wzorca, co jest wynikiem interakcji proteina-wzorzec. Stwierdzono korzystny wpływ na ekstrakcję przepuszczenia przez filtr oraz zastosowania niskiej temperatury (np. inkubowanie próbek w lodzie) [2]. Ponadto wykazano, iż suszenie badanej próbki w strumieniu azotu przez liofilizację lub w próżni i ponowne zawieszanie w rozpuszczalniku nie wpływa na lepszą dokładność wyznaczania stężeń metabolitów, a wręcz przeciwnie – związki lotne, np. etanol, kwas mrówkowy, metyloamina, ulegają usunięciu [2].

Po przygotowaniu próbek i przeniesieniu ich do kuwet NMR można wykonać pomiar – począwszy od widm jednowymiarowych  $^1\text{H}$  NMR z supresją wody (korzystając z różnych sekwencji pulsów – NOESY, Carr–Purcell–Meiboom–Gill),  $^{13}\text{C}$  NMR,  $^{31}\text{P}$  NMR, przez widma dwuwymiarowe COSY, HMQC, JRES, DOSY, aż po widma trójwymiarowe (rycyna 1).

Wszystkie eksperymenty można przeprowadzić nie niszcząc próbek. Same pomiary mogą trwać od 3 minut do kilku godzin, ale średnio 5 minut wystarczy na pomiar widma  $^1\text{H}$  NMR. Można także stosować dodatkowe przygotowanie próbki, np. ekstrakcję do fazy stałej (*solid phase extraction*, SPE), pozwalającą na frakcjonowanie próbki, np. moczu zawierającej kilkadziesiąt metabolitów [3]. Za doskonały przykład może tutaj posłużyć analiza z wykorzystaniem jako rozpuszczalnika acetonitrylu, w przypadku której to, po chromatograficznym oczyszczeniu badanej próbki, synergia techniki NMR i SPE pozwoliła na określenie stężeń substancji poniżej progu wykrywalności osiągalnego z użyciem metody NMR [3].

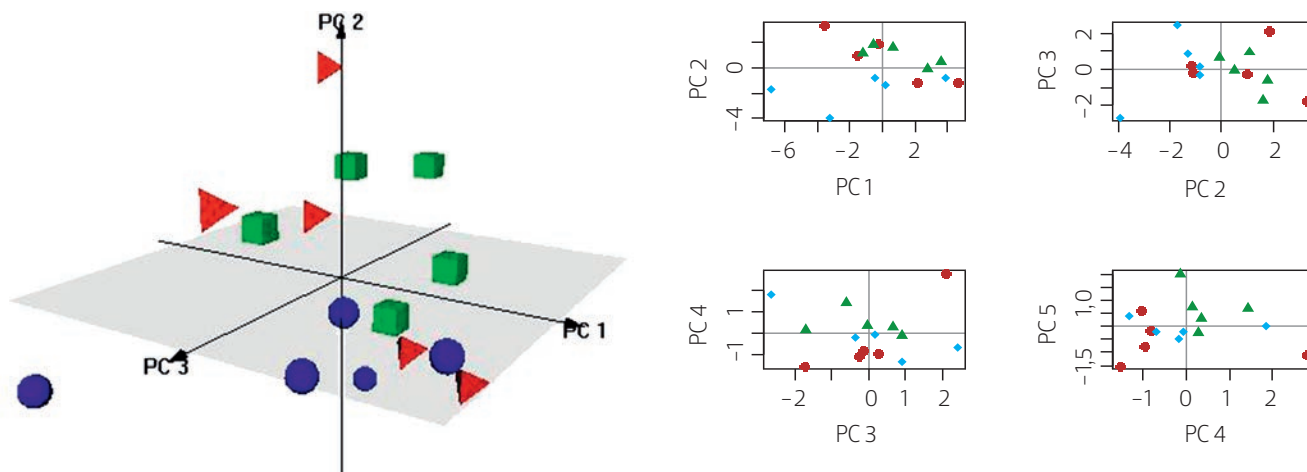
Kolejnym etapem jest interpretacja wyników, w której to istnieje możliwość zastosowania różnych podejść do analizy. Pierwsza metoda polega na określeniu jakościowym i ilościowym składu próbek na



Rycyna 1. Przykłady widm NMR próbki moczu pacjenta chorego na nowotwór płuc (badania własne)

podstawie sygnałów metabolitów z wykorzystaniem wzorców lub baz, np. HMDB (<http://www.hmdb.ca/>), a następnie analizie statystycznej. Drugi sposób polega na podzieleniu widma na małe fragmenty (np. 0,04 ppm) i analizie statystycznej. Pierwsza metoda jest żmudna, ponieważ wymaga identyfikacji sygnałów, a otrzymane wyniki łatwiej jest skorelować z biegnącymi procesami w organizmie (np. wzrost stężenia metabolitów energetycznych, wzrost stężenia tłuszczów, wykrycie nowych metabolitów). Natomiast drugi typ analizy jest szybki, ale niosący pewne ryzyko niedokładności (np. związane z nakładaniem się sygnałów, przesunięciem sygnałów w różnym pH).

Metod stosowanych do budowania modeli statystycznych klasyfikujących grupy (np. chorych na nowotwory bądź zdrowych), przewidujących właściwości lub zapadalność na choroby jest bardzo wiele. Z pewnością w przyszłości zostaną one przedstawione w tej serii publikacji szerzej. Na uwagę zasługuje Analiza Głównych Składowych (*principal component analysis*, PCA), która jest



Rycyna 2. Analiza PCA metabolitów z moczu pacjentów przed (zielony) i po wlewie cisplatyny (niebieski) wraz z grupą zdrowych pacjentów (czerwony) (badania własne)

najbardziej rozpowszechniona, a w wyniku której możliwa jest obserwacja różnic pomiędzy próbkami. Jeżeli różnice powtarzają się pomiędzy próbkami z różnych grup, wówczas możliwe jest także obserwowanie grupowania się punktów na wykresach. Pierwsze kilka głównych składowych opisuje najszerzej różnice między próbkami (**rycina 2**).

Po przeprowadzeniu analizy matematycznej można określić, które to związki bądź rejony najbardziej różnicują próbki. Metoda PCA nie nadaje się do budowania modeli przewidywania, dlatego stosuje się inne metody, np. PLS (*partial least squares – discriminant analysis*), SVM (*super vector machine*), sieci neuronowe czy SOM (samoorganizujące się mapy Kohonena). Oczywiście w obrębie samej metody wyróżnia się różne sposoby analizy, np. modyfikacjami metody PLS są: OSC-PLS-DA, PLS-DA, PLSR, OPLS-DA. Metod statystycznych jest naprawdę dużo i powstają coraz to nowsze, np. GG1 [4].

### Metabolomika w badaniu tkanek

Ogromna różnorodność materiałów biologicznych, analizowanych w ujęciu metabolomiki, pozwala na wykorzystanie tej dziedziny w diagnostyce wielu chorób, w tym chorób nowotworowych. Różnicowanie tkanek nowotworowych od tkanek zdrowych dzięki Analizie Głównych Składowych może być połączone ze spektroskopią NMR lub spektrometrią mas z bezpośrednią analizą w czasie rzeczywistym (*direct analysis in real time mass spectrometry*, DART-MS) [5]. Sama identyfikacja jakościowa i ilościowa metabolitów w grupie kontrolnej i badanej (np. mleczan, kreatyna, kreatynina, glukoza, kwas hipurowy, niektóre aminokwasy) nie zapewnia wiarygodnych obserwacji, ponieważ część z wymienionych związków wykazuje znaczne różnice w stężeniach dla tkanek pochodzących z obu grup. Co więcej, określenie regresji metodą *Prostokątnej Korekcji Sygnału i Częstkowych Najmniejszych Kwadratów (orthogonal signal correction – partial least squares – discriminant analysis*, OSC-PLS-DA) pozwala na połączenie odtworzalności metody spektroskopii jądrowej NMR

oraz czułości spektrometrii mas DART-MS. Ponadto, wykorzystanie filtra OSC, pozwalające wyeliminować wpływ takich czynników, jak dieta czy przyjmowane leki, umożliwi w przyszłości szersze zastosowanie przedstawionej metodyki, np. w diagnostyce medycznej [5].

Badania NMR można przeprowadzić bezpośrednio na próbkach stałych, np. tkankach. Jedną z technik jest HRMAS – metoda obrotu wysokiej rozdzielczości o magiczny kąt (*high resolution magic angle spinning*). Metoda ta okazuje się być przydatna w celu rozróżnienia nie tylko komórek nowotworowych od zdrowych, lecz także komórek nowotworowych jednego typu od innego (np. gruczolakoraka od raka kolczystokomórkowego) oraz analizy zawartości metabolitów w tkankach i surowicy bez konieczności analizy histologicznej [6]. Wyżej wymieniona metoda posiada kilka zalet: mała objętość preparatu (10 µl), brak potrzeby ekstrakcji tkanki, ale ma także i wady – trudniejsze przygotowanie eksperymentu.

Oprócz diagnostyki komórek metabolomika pozwala na rozróżnienie, czy komórka poddana terapii dotknięta jest nekrozą, czy też apoptozą, w której to ocenie wykorzystuje się pomiar stężenia metabolitów odpowiedzialnych za gospodarkę energetyczną komórki. Nie należy jednak przez to rozumieć, iż pomiar jednego z nośników bądź źródeł energii pozwala na określenie przyczyny obumierania komórki. Wykorzystuje się w tym przypadku fakt nieznacznie obniżonego stężenia wybranych związków w przypadku komórki, która ulega apoptozie, w przeciwieństwie do komórki ulegającej nekrozie. Mając to na uwadze, analityk jest w stanie wyodrębnić komórki podatne i odporne na apoptozę, a także monitorować stan obu rodzajów komórek. Metodę tę należy jednak stosować jedynie jako wskazówkę podczas badania całościowego. Poziom „energetyczny” komórki określane jest w oparciu o stężenie glukozy, fosfolipidów, mobilnych lipidów, wielonienasyconych kwasów tłuszczowych i stosunek stężeń ATP/ADP (**wzór 1**).

Należy zauważyć, iż w zależności od uwzględnianego wskaźnika energetycznego „poziomy energetyczne” określane przez różnych autorów różnią się między sobą, gdyż, oprócz poziomów zaprezentowanych we wspomnianych równaniach (**wzór 1**), opublikowane są także bezwzględne lub względne stężenia, określane przez stosunek [NTP]/[Pi]. Kolejnymi czynnikami utrudniającymi porównywanie poziomu energetycznego komórek są: sposób prowadzenia kultury (m.in. pH, gęstość komórek, częstość zmiany pożywki, rodzaj użytego podłoża, naświetlania światłem słonecznym) czy ekstrakcji. W oparciu o twierdzenie, iż aby doszło do apoptozy, do komórki musi być dostarczona energia, komórki guza odpowiadające na terapię powinny

$$ES = \frac{[PCr] + [NTP]}{[Pi]} = \frac{f[PCr] + 0,333 \cdot f[NTP]}{f[Pi]}$$

$$PP = \frac{[NTP]}{[NDP] + [Pi]} = \frac{0,333 \cdot f[NTP]}{0,5 \cdot f[NDP] \cdot f[Pi]}$$

**Wzór 1.** Wzory pozwalające na wyliczenie poziomu energetycznego komórki oraz jej potencjału fosforylacji. Zmodyfikowano wg [7].  
[PCr] = stężenie fosfokreatyny, [NTP] = stężenie trifosforanu nukleozydu, [Pi] = stężenie fosforanu nieorganicznego, [NDP] = stężenie difosforanu nukleozydu

charakteryzować się wysokimi stężeniami NTP, a ulegające nekrozie – niskimi (proces bierny). Jednak z uwagi na fakt, iż jedynie niewielka ilość komórek guza wykazuje w konkretnym momencie właściwości apoptotyczne, teza ta nie daje jednoznacznie się obronić, zwłaszcza że wysoki stosunek [NTP]/[Pi] niekoniecznie świadczy o apoptozie [7].

Mierząc poziom energetyczny komórki poprzez pomiar poziomu glukozy, należy mieć na uwadze powiązania poszczególnych szlaków metabolicznych, np. glukozy-3-fosforanu, jednego z intermediatów glikolizy będącego też prekursorem diacylogliceroli, a biorącego udział w syntezie kardiolipin oraz rozpadzie fosfolipidów, co utrudnia jednoznaczną ocenę poziomu energetycznego badanych komórek. Także zawartość niektórych lipidów [takich jak fosfomonoestry (PME), fosfatydylocholina (PC), fosfatydyloetanolamina (PE)] znacznie wzrasta w przypadku obecności guza nowotworowego. Innym interesującym zagadnieniem są sygnały pochodzące od lipidów na widmach NMR występujące w ekstraktach z komórek nowotworowych, czyli sygnał grupy metylowej lub metylenowej po zastosowaniu terapii i indukcji apoptozy (jej przewadze nad nekrozą). W umierających komórkach nowotworowych zaobserwowano także piki wielonienasyconych kwasów tłuszczowych [7].

W przypadku ekstraktów komórkowych, aby wykryć niezależnie różnice między profilami metabolitów, analizie należy poddać zarówno związki rozpuszczalne w wodzie, jak i nierozpuszczalne (np. stosując fazę polarną i niepolarną). Kompleksowa analiza stanu metabolicznego komórki uwzględnia wykorzystanie zarówno widm uzyskanych metodą NMR, jak i badań w obrębie biochemii i biologii komórki oraz poziomu i aktywności enzymów, zawartości białek, analizę cyklu komórkowego, pracy mitochondriów, a także poboru substratów [7].

Kluczową zaletą metod spektroskopowych w badaniach nad kulturami *in vivo* jest fakt wykorzystywania jednej próbki do otrzymania informacji o zawartości różnych metabolitów. Do tego celu może posłużyć spektroskopia rezonansu magnetycznego *in vivo* MRS (*molecular resonance spectroscopy*), pozwalająca na określenie poziomu ATP (w przeciwieństwie do zasygnalizowanych wcześniej metod wyznaczania NTP) i umożliwiająca określenie ilościowej zawartości poszczególnych difosforanów oraz trifosforanów nukleozydów bez konieczności dodatkowej analizy metodą wysokosprawnej chromatografii cieczowej (*high performance liquid chromatography*, HPLC). Przeprowadzone badania udowadniają wpływ na precyzję i dokładność takich czynników, jak: sposób przygotowania próbki, opracowanie metodyki dojrzewania i izolowania próbek, wybór materiału poddawanego dalszej analizie, czas przeprowadzenia analizy, częstość zmiany pożywki [7].

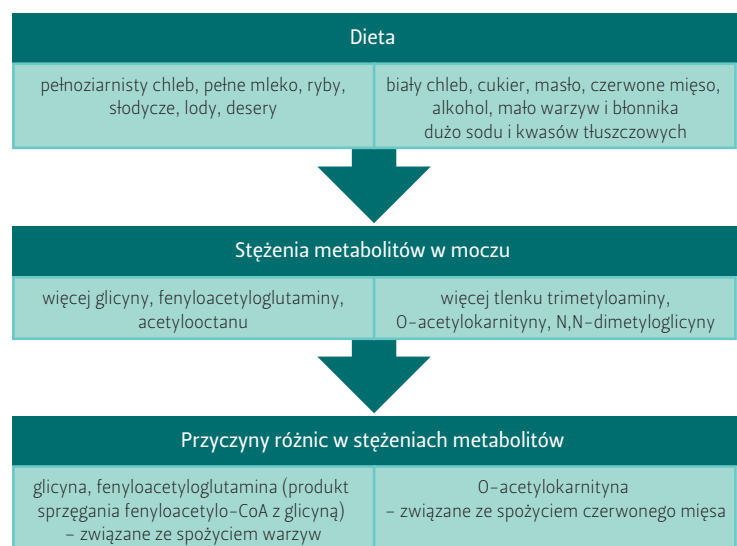
## Styl życia a badania metabolomiczne

Na stężenie metabolitów w organizmie mają wpływ: wiek, dieta, styl życia, przyjmowane leki i używki, grupa etniczna, teren zamieszkania, płeć, zmienność osobnicza, a także potwierdzony w badaniach moczu oraz krwi w modelu mysim – wysiłek fizyczny [8]. Różnice są tak duże, że są zgłoszone patenty dotyczące identyfikacji ludzi za pomocą metabolitów w moczu. Na podstawie analizy moczu oraz krwi wykazano, iż zmiana zawartości metabolitów zależy w większym stopniu od czasu trwania wysiłku niż jego intensywności, a dodatkowo warty podkreślenia fakt wysokiej homeostazy krwi pokazuje możliwość zastosowania metabolomiki w badaniu przebiegu procesów fizjologicznych (**rycina 3**).

Przyzwyczajenia żywieniowe również mają wpływ na poziom niektórych metabolitów. Wykonano badanie na zdrowych dorosłych pacjentach podzielonych na cztery grupy, którym podano witaminę D<sub>3</sub> lub placebo oraz probiotyk bądź placebo.



**Rysunek 3.** Metabolity, których stężenie ulega zmianie w trakcie wysiłku fizycznego. Zmodyfikowano wg [8]



**Rysunek 4.** Wpływ diety na profil metabolomiczny moczu. Zmodyfikowano wg [9]

Po zebraniu próbek moczu oraz krwi metodą chromatografii gazowej GC stworzono profil kwasów tłuszczowych, a próbki moczu oraz próbki surowicy uczestników zanalizowano metodą NMR. Uzyskane wyniki, podzielone na trzy grupy, poddano dalszej analizie (**rycina 4**) [9]. W ten sposób metabolomika może służyć jako biomarker sposobu odżywiania, co może być wykorzystane w dalszej terapii.

Otyłość, spowodowana nadmiernym spożyciem tłuszczów, białek i węglowodanów wraz ze zbyt niską podażą mikroelementów często powoduje insulinoporność, która prowadzi do wzrostu wydzielania insuliny przez komórki  $\beta$  trzustki, a w konsekwencji do cukrzycy typu 2. Przeprowadzone badanie na szczurach poddawanych długotrwałej diecie wysokotłuszczowej lub normalnej wykazało znaczny wzrost poziomu cholesterolu oraz lipoprotein LDL u szczurów poddanych diecie wysokotłuszczowej w porównaniu ze szczurami kontrolnymi [10]. Wykazano również spadek tolerancji glukozy i wrażliwości na insulinę wśród szczurów karmionych pokarmem wysokotłuszczowym oraz zmiany w profilu metabolicznym moczu dla próby badawczej, co odzwierciedla niestabilność metabolitów. Obniżony poziom tauryny, aminokwasu przyczyniającego się prawdopodobnie do ochrony funkcji komórek  $\beta$  trzustki, obserwowany u szczurów karmionych pokarmem wysokotłuszczowym wobec podwyższonego stężenia glukozy w moczu wskazuje, że może być on czynnikiem wyzwalającym rozwój cukrzycy. Widmo próbek moczu i surowicy pozbawionej białek i lipoprotein, zanalizowane metodą PLS-DA, pozwoliło na rozróżnienie grupy badawczej i kontrolnej, przy czym jest to łatwiejsze, im dłużej stosowana była dieta wysokotłuszczowa (**rycina 5**).

5. tydz. (mocz)	• glutaminian • hipuran	glutamina kreatynina	cholina
15. i 22. tydz. (mocz)	• glutaminian • hipuran • octan	glutamina kreatynina N-acetyloglikoproteina	cholina 3-hydroksymaślan
22. tydz. (surowica)	• mleczan • grupa metylenowa i terminalna metylowa kwasów tłuszczowych szczątkowych lipoprotein	3-hydroksymaślan	alanina

**Rysunek 5.** Metabolity w moczu i surowicy, których stężenia różniły się w grupie szczurów na diecie wysokotłuszczowej i normalnej. Zmodyfikowano wg [10]

$$ES = \text{waga (kg)} / \text{wzrost}^2 (\text{m}^2)$$

**Wzór 2.** Wzór na wskaźnik BMI. Zmodyfikowano wg [12]

Badania żywieniowe (bazujące przeważnie na dziennikach żywienia, których wadą jest m.in. niedoszacowanie wartości odżywczych przyjmowanego pokarmu) pozwoliły, w oparciu o badania metabolitów, na określenie relacji między codzienną dietą, indeksem glikemicznym oraz poziomem błonnika. Okazało się, że na podstawie zawartości mrówczanu w próbkach moczu można rozróżnić osoby stosujące dietę o wysokim od tych stosujących dietę o niskim indeksie glikemicznym (większe stężenie w pierwszej grupie) [11]. Możliwe, iż wynika to z fermentacji przeprowadzanej przez florę bakteryjną jelit, która jest wzmożona przy niskiej podaży błonnika (model zwierzęcy z użyciem karaluchów [12]). Badania wskazały także prawdopodobne powiązanie poziomu hipuranu, markera spożycia pokarmu bogatego w polifenole, tj. owoców, warzyw, czerwonego wina, herbaty, z podażą błonnika. Poziom BMI (*body mass index*) (**wzór 2**) nie wykazał istotnych różnic między grupami spożywającymi pokarm o wysokim i niskim indeksie glikemicznym [12].

### Badanie działania substancji egzogennych na organizm ludzki

Spektroskopia NMR może być także wykorzystana do śledzenia zmian w organizmie podczas terapii z użyciem ksenobiotyków. Jednym z przykładów zastosowania spektroskopii NMR do takich celów jest badanie wpływu cyklosporyn na organizm ludzki [13]. Cyklosporyny, powszechnie stosowane leki immunosupresyjne, stosuje się w celu obniżenia ryzyka odrzucenia przeszczepu. W celu redukcji nefrotoksycznego działania tej grupy leków, przeprowadzana jest analiza profilu metabolicznego moczu. Zastosowanie spektroskopii NMR w tym kontekście pozwala na dobór najlepszej terapii i na indywidualizację farmakoterapii [13].

Analiza moczu przy użyciu  $^1\text{H}$  NMR może być także wykorzystywana do przewidywania lub monitorowania nefrotoksyczności wywołanej przez chlorek rtęci (II) [14]. Sól ta wpływa na kanalik proksymalny, gdzie akumuluje się, powodując poważne uszkodzenia. Badania na szczurach wykazały, że za pomocą technik badawczych wykorzystywanych przez współczesną metabolomikę można wyznaczyć markery uszkodzenia wątroby (w sytuacji gdy poziomy takich markerów jak AspAT i AlAT, standardowych wyznaczników czynności tego narządu we krwi, pozostają niepodwyższone). Tradycyjnie wykorzystywane metody nie pozwalają na oszacowanie zmian, które zaszły w nerce, gdyż cechują się zbyt małą czułością i specyficznością, natomiast wykorzystanie metod NMR pozwala na znalezienie potencjalnych biomarkerów związanych z działaniem nefrotoksycznym [14].

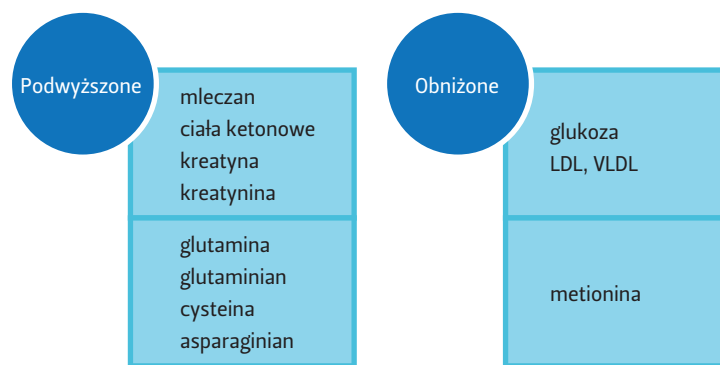
Prowadzono też badania nad zmianami w profilu metabolicznym moczu szczurów po narażeniu na polichlorowane bifenyle (*polychlorinated biphenyls*, PCBs) i 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioksynę (TCDD) – czynniki zaburzające gospodarkę hormonalną (*endocrine disruptors*, EDs), a będące powszechnymi zanieczyszczeniami środowiska i jedzenia oraz stanowiące wielkie zagrożenie dla organizmu. Analiza profilu metabolicznego moczu wykazała, że jednoczesne narażenie organizmu na ww. związki powoduje znaczną hepatotoksyczność u szczurów, a wykazana zgodność między zmianami w profilu metabolicznym moczu i biochemii surowicy pozwala na wysunięcie wniosku, iż metoda <sup>1</sup>H NMR wykorzystana w tym badaniu jest obiecującą techniką pomagającą określić toksyczny wpływ EDs na badany organizm [15].

Kolejnym schorzeniem diagnozowanym za pomocą technik NMR jest zwłóknienie wątroby, często towarzyszące przewlekłym chorobom tego narządu. Główny sposób monitorowania przebiegu włóknienia – biopsja wątroby – może być obciążona dużym błędem oraz jest metodą inwazyjną [16]. Zachodzące zmiany profilu metabolicznego moczu podczas chemicznie wywołanego włóknienia wątroby oraz w czasie leczenia tektorigeniną wykryte mogą zostać za pomocą m.in. spektroskopii NMR [16]. Należy nadmienić, iż z uwagi na swoją nieinwazyjność metoda ta coraz częściej zdobywa uznanie w aspekcie oceny efektów działania potencjalnych substancji leczniczych przeciwdziałających włóknieniu, w tym tektorigeniny [16].

Spektroskopia NMR jest ponadto jednym z obiektywnych sposobów uzyskania informacji o ekspozycji badanej populacji na dany ksenobiotyk. Na podstawie badań przeprowadzonych na mieszkańcach Japonii, Chin, Wielkiej Brytanii oraz Stanów Zjednoczonych stwierdzono, że rzeczywiste użycie leków przeciwbólowych jest 15% większe od deklarowanego początkowo przez uczestników [17]. Analizy statystyczne wykazały znacznie niższe użycie leków przeciwbólowych wśród mieszkańców Azji Wschodniej w porównaniu do mieszkańców Wielkiej Brytanii i Stanów Zjednoczonych. W tym kontekście metoda NMR jawi się jako narzędzie weryfikacji danych statystycznych, zwłaszcza tych przeprowadzanych jedynie za pomocą ankiet [17]. Dodatkowo warto podkreślić fakt różnicy w populacjach oraz możliwości dobierania leków do grupy osobniczej.

### Choroby przewodu pokarmowego

Oprócz omówionych jednostek chorobowych spektroskopia NMR w ujęciu metabolomiki wykorzystywana jest m.in. w badaniach dotyczących chorób przewodu pokarmowego, takich jak

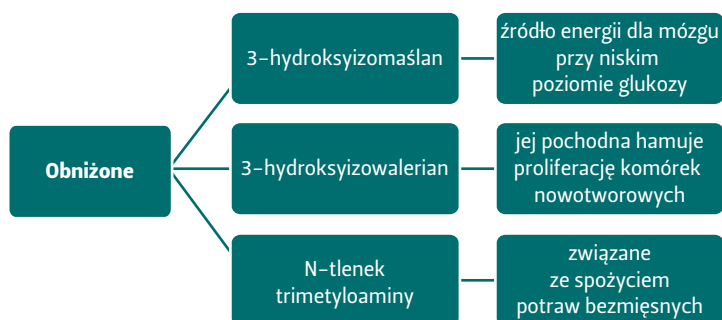


Rysunek 6. Potencjalne biomarkery raka przełyku. Zmodyfikowano wg [18]

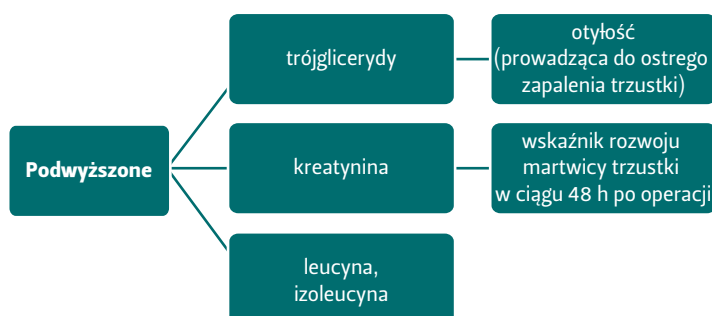
nowotwory. Przykład raka przełyku (*esophageal cancer*, EC), nowotworu o najwyższej śmiertelności wśród mężczyzn, pokazuje, w jaki sposób techniki <sup>1</sup>H NMR oraz UHPLC (ultrawysokosprawna chromatografia cieczowa, *ultra high performance liquid chromatography*) pozwalają na ustalenie charakterystycznego profilu aminokwasowego u chorych pacjentów. Techniki te posłużyły do oznaczenia odpowiednio 7 (UHPLC) lub 12 (NMR) potencjalnych biomarkerów tej samej jednostki chorobowej (**rycina 6**) [18]. Zarówno NMR, jak i UHPLC wykazały istotne różnice w zawartości wspomnianych związków chemicznych w surowicy pacjentów i osób zdrowych. Jednakże w analizie NMR w obliczu różnorodności metabolitów zauważalny był wpływ temperatury, pH, siły jonowej, skutkujący mniejszą czułością i specyficznością tej metody analitycznej [18].

Kolejnym zastosowaniem metabolomiki jest badanie ekspresji wybranych genów i analiza wpływu chemoprewencji na wyniki terapii. Chemoprewencja polegająca na suplementacji bioaktywnych naturalnych lub syntetycznych substancji w celu zahamowania, zmniejszenia ryzyka lub opóźnienia procesu kancerogenezy na przykładzie kwasu maslinowego (*maslinic acid*, MA) okazała się skuteczna w redukcji ryzyka raka jelita grubego i odbytu [19]. Chemoprewencyjne właściwości omawianego pięciocyklicznego terpeny polegają prawdopodobnie na hamowaniu stanu zapalnego i przedłużaniu życia komórek nowotworowych, co skutkuje indukcją apoptozy i zahamowaniem nowotworzenia. Ponadto, jak wykazała analiza ekspresji genów z wykorzystaniem mikromacierzy cDNA, suplementacja MA spowodowała zmianę ekspresji genów, m.in. odpowiadających za kontrolę przeżycia komórki i angiogenezę [19].

Rak trzustki, nowotwór złośliwy trudny do zdiagnozowania we wczesnym stadium, a u wielu pacjentów wykrywany w stadium nieuleczalnym operacyjnie, to kolejny przykład nowotworu dla którego poszukuje się markerów. Jak wynika



**Rysunek 7.** Związki wykazujące obniżone stężenie w osoczu u pacjentów z rakiem trzustki. Zmodyfikowano wg [20]



**Rysunek 8.** Związki wykazujące podwyższone stężenie w osoczu u pacjentów z rakiem trzustki. Zmodyfikowano wg [20]

**Tabela 1.** Zmiany w profilu metabolicznym wśród chorych z chorobami zapalnymi jelit. Zmodyfikowano wg [22]

Poziom podwyższony	Poziom obniżony	Prawdopodobna przyczyna
	glukoza	zaburzenia glikolizy i cyklu kwasu cytrynowego, efekt Warburga
Mleczan		
	apolipoproteiny LDL i VLDL	zmieniony metabolizm lipidów
Ciała ketonowe		
Kreatyna, kreatynina		intermediaty zapotrzebowania na energię
Glutamina, glutaminian		stymulowanie funkcji komórek w czasie ostrych chorób
Asparaginian		upośledzona degradacja
	metionina	prekursor cysteiny
Cysteina		
Histydyna		obniżony poziom metioniny (regulacja w dół)
	kwasy krótkołańcuchowe (octan)	hamowanie produkcji cytokin zapalnych, zwiększanie tolerancji śluzówki na obecność mikroorganizmów

**Tabela 2.** Grupy związków, których stężenia są zmienione wśród pacjentów z chorobami zapalnymi jelit. Zmodyfikowano wg [23]

Grupa związków	Przykłady
Aminokwasy	asparagina, lizyna, histydyna
Związki włączone w cykl kwasu cytrynowego	cytrynian, bursztynian
Metabolity mikroflory jelitowej	metanol, mrówczan, hipuran, octan, metyloamina, kreatyna, mocznik, tauryna

z rycin 7 i 8, z wykorzystaniem technik NMR udało się wskazać substancje przydatne w diagnostyce wspomnianego schorzenia [20].

Kolejne schorzenie trzustki będące w sferze zainteresowań badań metabolomicznych to ostre i przewlekłe zapalenie trzustki, przy czym należy podkreślić konieczność, w celu dalszej terapii, rozróżnienia tych dwóch stanów zapalnych. Analiza moczu osób zdrowych i chorych pozwoliła wyróżnić pięć metabolitów istotnie różniących się stężeniami. Nie udało się jednakże rozróżnić przewlekłego i ostrego zapalenia trzustki. Jak wskazują badania, spośród potencjalnych biomarkerów (aceton, adenozyina, cytrynian, ryboza oraz siarczan 3-indoksyłu), jedynie cytrynian i adenozyina mogą być brane pod uwagę w dalszej diagnostyce pacjentów [21]. Kwas cytrynowy wykazuje ściśle powiązanie z nadużywaniem alkoholu (jest on czynnikiem powiązanim z chorobą u wszystkich chorych na przewlekłe i połowy chorych na ostre zapalenie trzustki), ale także z kwasicą metaboliczną czy niedoborem potasu. Z kolei podwyższone stężenie adenozyiny w moczu wynika z jej przeciwzapalnych właściwości, co znowu nie jest charakterystyczne jedynie dla zapalenia trzustki, ale pomimo tego stanowi ważną wskazówkę ze względu na niewielki rozrzut stężenia adenozyiny w moczu ludzkim [21].

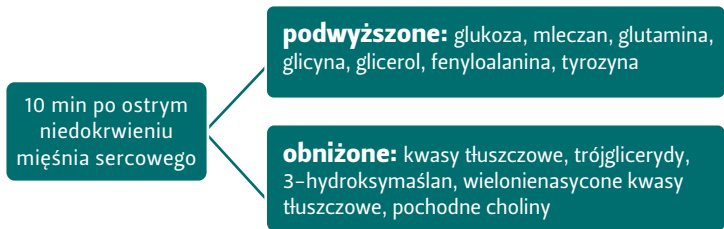
Godne podkreślenia jest również zastosowanie technik NMR w diagnostyce zapalenia jelit (*inflammatory bowel disease*, IBD), występującego pod postaciami wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (*ulcerative colitis*, UC) lub choroby Leśniowskiego-Crohna (*Crohn's disease*, CD). Choć techniki NMR i OPLS-DA pozwalają skutecznie zdiagnozować pacjentów (tabela 1), niemożliwe jest jednoznaczne wskazanie odmiany IBD, na którą zapadł chory (wcześniejsze badania wskazują na niższe stężenie hipuranu u pacjentów z CD, a wyższe mrówczanu u pacjentów z CD [22]). Obecna diagnostyka UC i CD na podstawie badań endoskopowych, histologicznych oraz radiologicznych prowadzi, ze względu na niespecyficzność objawów, do wątpliwego rozpoznania u 9–20% pacjentów [23]. Problematyczność rozróżnienia łagodnych postaci IBD względem zespołu jelita drażliwego, skłoniła naukowców do dalszych badań, w wyniku których wytypowano swoje markery (tabela 2) [23]. Warty odnotowania jest fakt, iż niepełne rozumienie zmian metabolicznych występujących w przebiegu choroby, wynikających

np. z wpływu diety, przyjmowanych leków czy wycięcia jelita u osób już chorych, przekłada się na trudności we wczesnym wykryciu CD. Badania prowadzone na pacjentach zdiagnozowanych przed wdrożeniem jakiegokolwiek terapii umożliwiłyby zweryfikowanie hipotezy o możliwości stosowania techniki NMR w rozróżnieniu chorych na CD i UC.

### Choroby układu krążenia

Choroby sercowo-naczyniowe i metaboliczne stanowią główną przyczynę śmiertelności, szczególnie wśród osób starszych [26]. Wzrost występowania cukrzycy typu 2 oraz nasilenie miażdżycy są związane m.in. z nieodpowiednią dietą i zmniejszoną aktywnością fizyczną, które dotyczą coraz większej populacji. Opisana poniżej metoda pozwala na odróżnienie osób z większym ryzykiem wystąpienia chorób sercowo-naczyniowych. Próby wykorzystania metabolomiki w tym zakresie przeprowadzono w Chinach w związku z zaobserwowaną większą częstotliwością zawałów i udarów na północy tego kraju [26]. W poprzednich badaniach tej samej grupy badawczej w ramach projektu INTERMAP (Międzynarodowe Badanie Makro- i Mikroskładników Odżywczych oraz Ciśnienia Tętniczego – *International Study of Macro/Micronutrients and Blood Pressure*) wykazano średnio wyższe poziomy wskaźnika BMI oraz ciśnienia tętniczego (tłumaczone gorszą dietą, m.in. z większą zawartością sodu) wśród Chińczyków z północnej części kraju. Warto nadmienić, iż wiele różnic w stężeniach metabolitów między populacją z północnych i południowych Chin dotyczyło substancji, na które wpływ miało pożywienie i bakterie jelitowe, np. hipuranu w drugiej grupie (wynikające z większego spożycia związków aromatycznych pochodzenia roślinnego), *trans*-akonitanu oraz *N,N*-dimetyloproliny (korelujące z większym spożyciem potasu) czy witaminy C (owoce cytrusowe). Otrzymane wyniki ukazują wpływ diety oraz procesów katabolizmu przeprowadzanych przez bakterie jelitowe na rozwój chorób sercowo-naczyniowych. Dzięki użyciu spektroskopii NMR możliwe było wdrożenie wczesnej diagnostyki incydentów krążeniowych [26].

Stwierdzenie zawału, mimo coraz większej liczby narzędzi diagnostycznych, nadal często sprawia wiele trudności z powodu różnorodności objawów. Konieczność szybkiej interwencji diagnostycznej w celu polepszenia rokowania pacjentów stanowi bodziec do dalszych badań, w tym z wykorzystaniem spektroskopii NMR [29]. Próby identyfikacji biomarkerów niedokrwienia mięśnia sercowego, dotychczas prowadzone na świniach i ludziach, wykorzystywały przejściowe zamknięcie światła naczynia wieńcowego przez balonik podczas angioplastyki (*transient angioplasty balloon-induced*



Rysunek 9. Zmiany w profilu metabolicznym osocza krwi 10 minut po ostrym niedokrwieniu mięśnia sercowego. Zmodyfikowano wg [29]

*coronary occlusion*). W oparciu o wyniki eksperymentu na zwierzętach przeprowadzono badania na grupie kontrolnej i grupie pacjentów z przejściową okluzją naczyń wieńcowych, które wykazało znaczne różnice metaboliczne (**rycina 9**). Podczas ostrego niedokrwienia stwierdzono upośledzenie cyklu Krebsa, nasilenie tempa oddychania beztlenowego i wzrost uwalniania mleczanu. Dodatkowo odnotowano wówczas mobilizację kwasów tłuszczowych z tkanki tłuszczowej stymulowaną przez katecholaminy (wydzielone w odpowiedzi na niedotlenienie, a objawiające się wzrostem stężenia glicerolu) (**rycina 9**). Stężenie kwasów tłuszczowych w tym stanie klinicznym jest pozornie zmniejszone, co jest spowodowane ich transportem w osoczu krwi przez albuminę, co z kolei implikuje niemożliwość wykrycia kwasów tłuszczowych za pomocą spektroskopii NMR. Na podstawie wyników uzyskanych metodą PLS-DA opracowano model diagnostyczny, a uzyskana czułość i specyficzność (odpowiednio 90% i 85%) wskazują na konieczność prowadzenia dalszych, szerszej zakrojonych badań w celu uzyskania lepszej identyfikacji osób chorych i zdrowych.

### Choroby metaboliczne

Jedną z chorób, które dotyczą coraz więcej osób w krajach rozwiniętych i rozwijających się jest cukrzyca typu 2, której diagnostyka opiera się głównie na pomiarze stężenia glukozy we krwi oraz próbie obciążenia glukozą. Badania przeprowadzone na szczurach Goto-Kakizaki, charakteryzujących się upośledzoną tolerancją glukozy i mających objawy charakterystyczne dla cukrzyków, a prowadzone za pomocą spektroskopii NMR i LC-MS oraz analizowane z użyciem metody PLS-DA (gdzie wzięto pod uwagę różnice w składzie metabolitów w moczu zależne od wieku), wykazały wyższe stężenie hipuranu oraz alantoiny, które mogą się okazać potencjalnymi biomarkerami cukrzycy [27].

Ostatnio w kręgu zainteresowań naukowców znajduje się także leptyna, tj. hormon hamujący łaknienie. Eksperymentalnie potwierdzono różnice stężeń w moczu substancji związanych z metabolizmem glicyny, seryny i homocysteiny u dwóch grup

myszy charakteryzujących się dysfunkcjami receptora dla leptyny LEPR-B [28]. W ten sposób uzyskano dodatkowe informacje o sposobie działania leptyny i mechanizmach przekazywania sygnału, które u zdrowych myszy zachodzą za pomocą kinazy STAT3, ale również wykazano zmiany dotyczące m.in. płodności, gospodarowania glukozą, poziomowi nietolerancji glukozy i insulinooporności. Wykrywanie rzadkich chorób metabolicznych za pomocą NMR ma szczególne znaczenie w przypadku noworodków. Charakterystykę kilkudziesięciu chorób metabolicznych u noworodków można prześledzić w pracach dr Engelke z Nijmegen (Holandia).

### **Badanie mechanizmów powstawania chorób i nowe metody diagnostyczne**

Spektroskopia NMR, oprócz wykorzystania w zakresie wspomnianego poszukiwania biomarkerów jednostek chorobowych, wydaje się być ponadto użyteczna w poznawaniu etiogenezy poszczególnych schorzeń. Przykładem tego może być badanie zaburzeń metabolicznych występujących podczas gorączki i leczenia jej aspiryną [24]. Wykazane podwyższone stężenie 3-hydroksymaślanu, mleczanu, glutaminy oraz glutaminianu oraz zmniejszone stężenie glukozy towarzyszące stanowi zapalnemu, pozwoliły na wskazanie tych związków jako biomarkerów. Wyznaczono jeszcze kilka innych związków (m.in. cytrynian, kreatyninę, glutaminian, alaninę), na których stężenie aspiryna miała znaczący wpływ [24].

Do diagnozy astmy, choroby o podłożu alergicznym, zwykle wykorzystuje się badanie spirometryczne wraz z próbą rozkurczową, które jednak wymagają pełnej kooperacji ze strony pacjenta, z tego też powodu kłopotliwe jest ich przeprowadzenie u dzieci i starszych pacjentów. Z pomocą przychodzi tutaj metabolomika, która próbuje za pomocą spektroskopii NMR zdiagnozować dzieci zdrowe, ze stabilną astmą i z zaostrzeniem astmy [25]. Jakkolwiek czułość i precyzja zastosowanych metod jest bardzo wysoka, diagnozowanie astmy jedynie na podstawie wyniku badania moczu jest wysoce kłopotliwe. Nie zmienia to jednak faktu, iż rola technik NMR w ujęciu metabolomiki jest znacząca.

Diagnoza depresji, choroby coraz częściej występującej w krajach rozwiniętych i rozwijających się, opiera się głównie na objawach podmiotowych, subiektywnych, które odczuwane są przez pacjenta i nie mogą być obiektywnie ocenione lub sprawdzone. W modelu zwierzęcym przebadano jeden z modeli depresji – przewlekły nieprzewidywany umiarkowany stres (*chronic unpredictable mild stress*, CUMS). Analiza metabolitów w moczu szczurów, uprzednio poddanych działaniu

czynników stresotwórczych, wykazała mniejsze stężenie związków pośrednich w cyklu kwasu cytrynowego (takich jak bursztynian i cytrynian) oraz większe stężenie pirogronianu i niektórych aminokwasów (glicyny, glutaminy, asparaginy) u zwierząt narażonych na stres [30]. Koreluje to z objawami depresji, tj. brakiem energii i zmniejszoną aktywnością, co ma swoje podłoże w dysfunkcji cyklu Krebsa i upośledzeniu fosforylacji oksydacyjnej w łańcuchu oddechowym. W tym miejscu należy zauważyć pewną wadę techniki NMR: potrafi ona wykazać różnice między próbkami, które to zwykle da się wytłumaczyć poprzez zmiany w metabolizmie, jednakże póki co na ogół nie jest w stanie odpowiedzieć na pytanie, co te zmiany powoduje. Przykładem jest omawiany model depresji: nie jest wiadome, czy jako pierwsze następuje upośledzenie cyklu Krebsa, czy zmniejszona aktywność powoduje zmniejszone zapotrzebowanie na energię i wtórnie zmniejsza aktywność enzymów biorących udział w reakcjach, których produktami są związki wysokoenergetyczne [30].

### **Niecodzienny analiz – płyn mózgowo-rdzeniowy**

Mocz i krew stanowią najłatwiej dostępne płyny fizjologiczne i z tego względu są najczęstszymi obiektami zainteresowania metabolomiki. Ostatnio istotną rolę w tym względzie odgrywa analiza płynu mózgowo-rdzeniowego [31, 32]. Spektroskopia NMR jest nierzadko wspomaganą wspomnianymi już technikami GC-MS i LC-MS, przy czym techniki te uzupełniają się. Przykładowo chromatografia gazowa ze spektrometrią mas nie umożliwia wykrycia związków lotnych (aceton, metanol), nie tworzących pochodnych (cholina) lub tworzących pochodne niestabilne (arginina) [31]. Z kolei techniki NMR i LC-MS, w przeciwieństwie do GC-MS, umożliwiają wyznaczenie bezwzględnego stężenia badanych metabolitów [31].

Z powodu różnorodności objawów oraz ich nasilenia, szczególnie w początkowym stadium, diagnostyka chorób neurologicznych często stanowi duży problem. Za przykład może tutaj posłużyć stwardnienie rozsiane (*multiple sclerosis*, MS), dotykające dziesiątek tysięcy osób w Polsce, a mające podłoże autoimmunologiczne [33]. Pomimo prób wykorzystania płynu mózgowo-rdzeniowego, niewielka ilość tego materiału oraz bolesność przeprowadzanej punkcji lędźwiowej powodują, że tę metodę stosuje się u osób, u których robienie tej punkcji jest klinicznie uzasadnione (np. migreny, bóle głowy, neuropatie itd.). Zauważalne różnice w stężeniach metabolitów zależne są od wieku i płci, a bardzo szeroki zakres norm niekiedy utrudnia ustalenie granicy patologii [31]. Ponadto, pozyskanie odpowiednio dużej grupy



badawczej i kontrolnej jest stosunkowo trudne, co wymaga przeprowadzania badań na zwierzętach, np. u szczurów wywołuje się doświadczalne autoimmunologiczne zapalenie opon mózgowych i mózgu (*experimental autoimmune encephalomyelitis*, EAE) o patofizjologicznym obrazie odpowiadającym obrazowi stwardnienia rozsianego u ludzi [31].

### Jednoczesna analiza dwóch płynów ustrojowych

Płyn mózgowo-rdzeniowy, wytwarzany przez spłoty naczyńkowe, ma bliski kontakt z mózgiem i rdzeniem kręgowym [34]. Stężenie niektórych substancji w płynie mózgowo-rdzeniowym może zależeć od ich stężenia we krwi danego osobnika, a ewentualne zmiany w przepuszczalności błony mózgowo-rdzeniowej, obserwowane w wielu schorzeniach neurologicznych, np. stwardnieniu rozsianym, prowadzą do dalszych zmian stężeń. Taka sytuacja ma również miejsce w przypadku EAE. Z tego też względu wiele dodatkowych informacji dostarczyć może jednoczesne badanie płynu mózgowo-rdzeniowego oraz osocza krwi [32]. Trwające badania nad różnymi metodami analizy takich danych, np. hierarchicznym modelem fuzji (*hierarchical model fusion*), pozwoliły na zdiagnozowanie EAE jeszcze przy braku objawów klinicznych [32]. Dodatkowo wykazano obniżone stężenia niektórych aminokwasów obojętnych (np. tyrozyna i alanina) wśród zwierząt z EAE. Należy jednakże nadmienić, że są to wstępne wyniki wykorzystujące hierarchiczny model fuzji i nie mogą być one uważane za obowiązujące w środowisku klinicznym [32].

Informacje dostępne z analizy płynu mózgowo-rdzeniowego i osocza krwi mogą być poszerzone o wyniki stężeń metabolitów w moczu [35]. Wykorzystana w tym celu korelacja wzajemna (*cross-correlation*) dostarczyła danych o możliwości równie dokładnego wyznaczenia metabolitów w moczu i w osoczu krwi, co w przyszłości może ułatwić postępowanie diagnostyczne. Cukrzyca oraz nadciśnienie tarczycy są obecnie diagnozowane na podstawie wyników badań krwi. W przyszłości wstępne badanie moczu mogłoby oszczędzić wiele czasu i wysiłku personelu medycznego i pacjenta [35].

### Komercjalizacja

Metabolomika nie jest domeną czysto naukową, bowiem od lat istnieją firmy specjalizujące się w używaniu NMR w celu diagnozy chorób układu krążenia czy cukrzycy, np. LIPOSCIENCE (<http://www.liposcience.com/>) lub do klasyfikacji produktów żywnościowych, np. win, soków owocowych (<http://www.bruker.com/news-records/single-view/>

[article/bruker-announces-key-update-to-its-nmr-winescreenerTM-solution.html](http://www.bruker.com/news-records/single-view/article/bruker-announces-key-update-to-its-nmr-winescreenerTM-solution.html)), czy wykrywania narkotyków. Niemniej jednak, zastosowanie NMR jest tak szerokie, że znajdzie się jeszcze miejsce na nowe odkrycia i nowe zastosowania tej spektroskopii w badaniach metabolomicznych.

### Podsumowanie

Pierwsze prace z metabolomiki sięgają lat czterdziestych XX wieku, natomiast pierwsze prace na temat zastosowania NMR w tychże badaniach datuje się na rok 1974 [36, 37]. Nie ulega wątpliwości, że ostatni wiek przyniósł rozkwit omawianych metod. Spowodowane to było ulepszeniem sprzętu oraz spadkiem cen i kosztów użytkowania spektrometrów. Mimo że aparaty NMR wciąż nie są tanie, to jednak aby wykonać użyteczne pomiary NMR, wystarczy już dobrze wyposażony aparat o częstotliwości 500 MHz. Mimo ogromu opublikowanych prac dotyczących metabolomiki, wzrostu liczby scharakteryzowanych metabolitów (np. HMDB ponad 40 tysięcy), wciąż nie wszystko jest poznane. Czytając literaturę naukową, dostrzegalna jest słabość w poznaniu i tłumaczeniu zjawisk na poziomie biochemicznym. Różne protokoły przygotowania próbek stosowane kilkanaście lat temu oraz sposoby pomiarów dają wyniki, które trudno jest porównywać z obecnymi. Nowe metody w rejestracji widm NMR (np. JRES) umożliwiają wyznaczanie stężeń z mniejszym błędem, dlatego też część badań należałoby powtórzyć. Na rynku obserwuje się także wzrost ilości przenośnych spektrometrów, które z pewnością kiedyś zostaną zastosowane do badań metabolitów. Ilość scharakteryzowanych chorób oraz przewidywanie zapadalności na nie jest jeszcze niewystarczająca. Może doczekamy się kiedyś spersonalizowanej medycyny-farmacji, która po analizie moczu lub krwi nie tylko pozwoli na diagnozę, ale będzie także umożliwiała monitoring postępów leczenia czy dobranie odpowiedniej dawki leków – nie ze względu na wagę, ale na metabolizm. Z pewnością metody NMR przyczynią się do rozwoju takiej gałęzi wiedzy.

W prowadzonych badaniach dotyczących nowych metod obliczeniowych i analitycznych wykorzystywanych do weryfikacji danych uzyskanych poprzez spektroskopię NMR podkreśla się ich skupienie na aspekcie analizy danych, a nie analizy biochemicznej. Dlatego niezbędne jest jeszcze wiele pracy i badań, które posłużą do analizy wyników pod względem medycznym, dzięki czemu możliwe będzie wprowadzenie metabolomiki do codziennej praktyki klinicznej. Jednocześnie obecnie uzyskiwane rezultaty wskazują na to, że jest to bardzo obiecująca dziedzina z szerokimi możliwościami rozwoju i znajdująca zastosowanie w profilaktyce, epidemiologii i diagnostyce wielu różnych chorób.

## Podziękowania

Praca powstała przy wsparciu grantów: Studenckich Badań Naukowych (grant SBN nr 176/2013), jak również grantów dla młodych pracowników naukowych UMP (nr 502-14-03308417-08345 oraz 502-14-03308417-10167). Autorzy pragną także wyrazić serdeczne podziękowania firmie *Spinovation Analytical* (Holandia) za wykonanie pomiarów NMR prezentowanych w tej pracy, jak również laboratorium Data Mining firmy *Root-Innovation* sp. z o.o.

Otrzymano: 2013.12.18 · Zaakceptowano: 2014.01.27

## Piśmiennictwo

- Jodłowska E., Myka A., Adamus J., Czaja K., Drabińska B., Popielarska H., Kruk J., Kujawski J.: NMR w nowoczesnej farmacji i medycynie – znaczenie i przykłady wykorzystania. Część II. Farmacja Polska. Styczeń 2013, 69(3): 188–195 i literatura tam cytowana.
- Sheedy J.R., Ebeling P.R., Gooley P.R., McConville M.J.: A sample preparation protocol for <sup>1</sup>H nuclear magnetic resonance studies of water-soluble metabolites in blood and urine. *Anal. Biochem.* Marzec 2010, 398(2): 263–265.
- Yang W.J., Wang Y.W., Zhou Q.F., Tang H.R.: Analysis of human urine metabolites using SPE and NMR spectroscopy. *Sci China Ser B-Chem.* Marzec 2008, 51(3): 218–225.
- Metoda opracowana przez firmę RootInnovation sp. z o.o.: [http://rootinnovation.com/index.php?option=com\\_content&view=article&id=116&Itemid=618](http://rootinnovation.com/index.php?option=com_content&view=article&id=116&Itemid=618) (stan z dnia 05.12.2013 r.).
- Gu H., Pan Z., Xi B., Asiago V., Musselman B., Raftery D.: Principal component directed partial least squares analysis for combining nuclear magnetic resonance and mass spectrometry data in metabolomics: Application to the detection of breast cancer. *Anal. Chim. Acta.* Luty 2011, 686(1–2): 57–63.
- Jordan K.W., Adkins C.B., Su L., Halpern E.F., Mark E.J., Christiani D.C., Cheng L.L.: Comparison of squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of the lung by metabolomic analysis of tissue-serum pairs. *Lung Cancer.* Kwiecień 2010, 68(1): 44–50.
- Lutz N.W.: From metabolic to metabolomic NMR spectroscopy of apoptotic cells. *Metabolomics.* Lipiec 2005, 1(3): 251–268.
- Le Moyec L., Mille-Hamard I., Triba M.N., Breuneval C., Petot H., Billat V.L.: NMR metabolomics for assessment of exercise effects with mouse biofluids. *Anal. Bioanal. Chem.* Sierpień 2012, 404(2): 593–602.
- O'Sullivan A., Gibney M.J., Brennan L.: Dietary intake patterns are reflected in metabolomic profiles: potential role in dietary assessment studies. *Am. J. Clin. Nutr.* Luty 2011, 93(2): 314–321.
- Xu J., Liu C., Cai S., Dong J., Li X., Feng J., Chen Z.: Metabolomic Profiling of Urine and Serum from High Fat-Fed Rats via <sup>1</sup>H NMR Spectroscopy and Pattern Recognition. *Appl Biochem Biotechnol.* Luty 2013, 169(4): 1250–1261.
- Rasmussen L.G., Winning H., Savorani F., Ritz C., Soren B.E., Astrup A., Larsen T.M., Dragsted L.O.: Assessment of dietary exposure related to dietary GI and fibre intake in a nutritional metabolomic study of human urine. *Genes and Nutrition.* Kwiecień 2012, 7(2): 281–293.
- Kane M.D., Breznak J.A.: Effect of host diet on production of organic acids and methane by cockroach gut bacteria. *Appl. Environ. Microbiol.* Wrzesień 1991, 57(9): 2628–2634.
- Klawitter J., Haschke M., Kahle C., Dingmann C., Klawitter J., Leibfritz D., Christians U.: Toxicodynamic effects of ciclosporin are reflected by metabolite profiles in the urine of healthy individuals after single dose. *Brit. J. Clin. Pharmacol.* Sierpień 2010, 70(2): 241–251.
- Kim K.-B., Uu S.Y., Chung M.W., Jung S.C., Oh J.S., Kim S.H., Na H.S., Lee B.M., Choi K.H.: Toxicometabolomics approach to urinary biomarkers for mercuric chloride (HgCl<sub>2</sub>)-induced nephrotoxicity using proton nuclear resonance (<sup>1</sup>H NMR) in rats. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* Grudzień 2010, 249(2): 114–126.
- Lu C.F., Wang Y.M., Sheng Z.G., Liu G., Fu Z., Zhao J., Zhao J., Yan X.Z., Zhu B.Z., Peng S.Q.: NMR-based metabolomic analysis of the hepatotoxicity induced by combined exposure to PCBs and TCDD in rats. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* Listopad 2010, 248(3): 178–184.
- Gao X.X., Shi D.H., Chen X.Y., Cui J.T., Wang Z.R., Jiang J.P., Wu J.H.: The therapeutic effects of tectorigenin on chemically induced liver fibrosis in rats and an associated metabolomic investigation. *Arch. Pharm. Res.* Sierpień 2012, 35(8): 1479–1493.
- Loo R.L., Chan Q., Brown I.J., Robertson C.E., Stamier J., Nicholson J.K., Holmes E., Elliott P.: A comparison of self-reported analgesic use and detection of urinary Ibuprofen and Acetaminophen metabolites by means of metabolomics. *Am. J. Epidemiol.* Luty 2012, 175(4): 348–358.
- Zhang X., Xu L., Jianmin S., Cao B., Cheng T., Zhao T., Liu X., Zhang H.: Metabolic signatures of esophageal cancer: NMR-based metabolomics and UHPLC-based focused metabolomics of blood serum. *Biochim. Biophys. Acta.* Sierpień 2013, 1832(8): 1207–1216.
- Sanchez-Tena S., Reyes-Zurita F.J., Diaz-Moralli S., Vinardeli M.P., Reed M., Garcia-Garcia F., Dopazo J., Lupianez J.A., Gunther U., Cascante M.: Maslinic Acid-Enriched Diet Decreases Intestinal Tumorigenesis in ApcMin/+ Mice through Transcriptomic and Metabolomic Reprogramming. *PLoS ONE.* Marzec 2013, 8(3): e59392.
- OuYang D., Xu J., Huang H., Chen Z.: Metabolomic profiling of serum from human pancreatic cancer patients using <sup>1</sup>H NMR spectroscopy and principal component analysis. *Appl Biochem Biotechnol.* Wrzesień 2011, 165(1): 148–154.
- Luscsek E.R., Paulo J.A., Saltzman J.R., Kadiyala V., Banka P.A., Beilman G., Conwell D.L.: Urinary <sup>1</sup>H-NMR Metabolomics Can Distinguish Pancreatitis Patients from Healthy Controls. *J.O.P.* Marzec 2013, 14(2): 161–170.
- Williams H.R.T., Cox I.J., Walker D.G., North B.V., Patel V.M., Marshall S.E., Jewell D.P., Ghosh S., Thomas H.J.P., Teare J.P., Jakobovitis S., Zeki S., Welsh K.I., Taylor-Robinson S.D., Orchard T.R.: Characterization of inflammatory bowel disease with urinary metabolic profiling. *Am. J. Gastroenterol.* Czerwiec 2009, 104(6): 1435–1444.
- Stephens N.S., Siffledeen J., Su X., Murdoch T.B., Fedorak R.N., Slupsky C.M.: Urinary NMR metabolomic profiles discriminate inflammatory bowel disease from healthy. *J. Crohn's and Colitis.* Marzec 2013, 7(2): 42–48.
- Zhang F.S., Wang D.Q., Li X.W., Li Z.Y., Chao J., Qin X.M.: Metabolomic study of the fever model induced by baker's yeast and the antipyretic effects of aspirin in rats using nuclear magnetic resonance and gas chromatography-mass spectrometry. *J. Pharm. Biomed. Anal.* Lipiec 2013, (81–82): 168–177.
- Saude E.J., Skappak C.D., Regush S., Cook K., Ben-Zvi A., Becker A., Moqbel R., Sykes B.D., Rowe B.H., Adamko D.J.: Metabolomic profiling of asthma: Diagnostic utility of urine nuclear magnetic resonance spectroscopy. *J. Allergy Clin. Immunol.* Marzec 2011, 127(3): 757–764.
- Yap I.K., Brown I.J., Chan Q., Wijeyesekera A., Garcia-Perez I., Bictash M., Loo R.L., Chadeau-Hyam M., Ebbels T., De Iorio M., Maibaum E., Zhao L.C., Kesteloot H., Daviglus M.L., Stamler J., Nicholson J.K., Elliott P., Holmes E.: Metabolome-Wide Association Study Identifies Multiple Biomarkers that Discriminate North and South Chinese Populations at Differing Risks of Cardiovascular Disease: INTERMAP Study. *J. Proteome Res.* Grudzień 2010, 9(12): 6647–6654.
- Jankevics A., Liepinsh E., Liepinsh E., Vilskersts R., Grinberga S., Purgovics O., Dambrova M.: Metabolomic studies of experimental diabetic urine by <sup>1</sup>H NMR spectroscopy and LC/MS method. *Chemometr. Intell. Lab. Syst.* Luty 2008, 97(1): 11–17.
- Saadat N., Iglay Reger H.B., Myers Jr.M.G., Bodary P., Gupta S.V.: Differences in metabolomic profiles of male db/db and s/s, leptin receptor mutant mice. *Physiol Genomics.* Marzec 2012, 44(6): 374–381.
- Bodi V., Sanchis J., Morales J.M., Marrachelli V.G., Nunez J., Forteza M.J., Chaustre F., Gomez C., Mainar L., Minana G., Rumiz E., Husser O., Noguera I., Diaz A., Moratal D., Carratala A., Bosch X., Llacer A., Chorro F.J., Vina J.R., Monleon D.: Metabolomic profile of human myocardial ischemia by nuclear magnetic resonance spectroscopy of peripheral blood serum: A translational study based on transient coronary occlusion models. *J. Am. Coll. Cardiol.* Maj 2012, 59(18): 1629–1641.
- Liu X.J., Li Z.Y., Li Z.F., Gao X.X., Zhou Y.Z., Sun H.F., Zhang L.Z., Guo X.Q., Du G.H., Qin X.M.: Urinary metabolomic study using a CUMS rat model of depression. *Magn Reson Chem.* Marzec 2012, 50(3): 187–192.
- Stoop M.P., Coulier L., Rosenling T., Shi S., Smolinska A.M., Buydens L., Ampt K., Stingl C., Dane A., Muilwijk B., Luitwieler R.L., Smitt P.A.E.S., Hintzen R.Q., Bischoff R., Wijmenga S.S., Hankemeier T., van Gool A.J., Luidert T.M.: Quantitative Proteomics and Metabolomics Analysis of Normal Human Cerebrospinal Fluid Samples. *Moll. Cell. Proteomics.* Sierpień 2010, 9(9): 2063–2075.
- Smolinska A., Posma J.M., Blanchet L., Ampt K.A.M., Attali A., Tuinstra T., Luidert T., Doskocz M., Michiels P.J., Girard F.C., Buydens L.M.C., Wijmenga S.S.: Simultaneous analysis of plasma and CSF by NMR and hierarchical models fusion. *Anal Bioanal Chem.* Maj 2012, 403(4): 947–959.
- Losy J. [redakcja]: Stwardnienie rozsiane. Wyd. 1. Lublin, Czelej: 2013.
- Wóźniak W. [redakcja]: Anatomia człowieka: podręcznik dla studentów. Wyd. 2. Wrocław: Elsevier Urban & Partner, 2009.
- Xu J.J., Cai S.H., Li X.J., Dong J.X., Ding J., Chen Z.: Statistical two-dimensional correlation spectroscopy of urine and serum from metabolomics data. *Chemometr. Intell. Lab. Syst.* Marzec 2012, (112): 33–40.
- Gates S.C., Sweeley C.C.: Quantitative metabolic profiling based on gas chromatography. *Clin. Chem.* 1978, 24(10): 1663–1673.
- Hoult D.I., Busby S.J.W., Gadian D.G., Radde G.K., Richards R.E., Sealey P.J.: Observation of tissue metabolites using <sup>31</sup>P nuclear magnetic resonance. *Nature.* Listopad 1974, 252(5481): 285–287.

# Czynniki wpływające na proces uwalniania substancji leczniczej z postaci leku warunkujące dostępność farmaceutyczną

Regina Kasperek

Katedra i Zakład Farmacji Stosowanej, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

Adres do korespondencji: Regina Kasperek, Katedra i Zakład Farmacji Stosowanej, Uniwersytet Medyczny w Lublinie, ul. Chodźki 1, 20-093 Lublin, e-mail: regina.kasperek@umlub.pl

## Wstęp

Po podaniu substancji leczniczej do organizmu w określonej postaci leku spodziewane jest odpowiednie działanie farmakologiczne. Działanie to nie jest możliwe bez uprzedniego przedostania się substancji leczniczej do krwiobiegu, co jest z kolei warunkowane jej uwolnieniem z postaci farmaceutycznej w organizmie. Ilość substancji leczniczej uwalniającej się z postaci leku i rozpuszczającej się w otaczającym płynie oraz szybkość, z jaką ten proces zachodzi, określa dostępność farmaceutyczną leku [1]. Do badania uwalniania stosuje się aparaty, które imitują warunki panujące w przewodzie pokarmowym *in vitro*, czyli takie, jakim poddana jest postać leku po wprowadzeniu do przewodu pokarmowego. Z tego powodu ważne jest utrzymanie stałej temperatury podczas badań, zastosowanie odpowiedniej objętości płynu oraz szybkości mieszania lub przepływu płynu. Zwykle im szybszy jest rozpad danej postaci leku tym szybciej uwalnia się substancja lecznicza i szybciej absorbuje do krwiobiegu. Badanie uwalniania ma bardzo istotne znaczenie dla kontroli jakości preparatu oraz badań przewidywania zachowania leku *in vivo*. Dla zbadania szybkości uwalniania substancji czynnej ze stałych postaci leku należy ustalić rodzaj aparatu, pH płynu do uwalniania, jego skład, objętość i temperaturę, a także szybkość przepływu płynu, czas badania i wielkość próbki pobieranego płynu, metodę analizy i kryteria akceptacji [1, 2].

## Rozwój metod badania uwalniania

Pierwsze aparaty do badania uwalniania skonstruowano w drugiej połowie XX wieku. Badania

### Factors affecting on the release process of drug from dosage form conditioning of the pharmaceutical availability

The article presents the apparatuses to testing of release of drugs with emphasis on the history of their formation and describes the conduct of trials and the factors affecting the abnormal release process. For the interpretation of the results the pharmacopoeial requirements are given about the amount of drug released over time. An important factor in the release process of drug from the dosage form is the type of a mechanism of the process. In the article are listed the mathematical models describing the kinetics of release and the factors affecting on the mass transfer process on the boundary solid-liquid. This process is described by the dimensionless numbers.

**Keywords:** release study, mass transfer process, dimensionless numbers.

© Farm Pol, 2014, 70(2): 105–110

prowadzono metodą z zastosowaniem zlewki i obracającym się mieszadłem łopatkowym lub koszyczkowym, metodą z wirującymi butelkami oraz metodą przepływową [3–5]. Metoda łopatkowa dostarczała dobrych wyników, ale pojawiały się problemy z ich powtarzalnością dla form ulegających flotacji, dlatego wprowadzono koszyczek. W metodzie z użyciem koszyczka też zauważono niedogodności związane ze słabszym mieszaniem cieczy rozpuszczającej oraz możliwością blokowania otworów siatki [6]. W celu rozwiązania wymienionych niedogodności aparaty zmodyfikowano przez umieszczenie na tej samej osi obrotowej łopatki i koszyczka lub obok obracającej się osi z łopatką zamocowano wiszący koszyczek, do którego wkładano badaną formę leku [7].

W metodach przy użyciu zlewki pojawiła się trudność związana ze zmianą pH płynu do

uwalniania, a w przypadku substancji trudno rozpuszczalnych trudno było uzyskać warunki nasycenia zwane z ang. *sink conditions* [8]. Warunki *sink* zwykle występują w objętości płynu do uwalniania, która jest przynajmniej 3 do 10 razy większa niż objętość nasycenia [9].

Powyższe niedogodności zostały rozwiązane przez wprowadzenie metody przepływowej, w której łatwo można było wymienić płyn do uwalniania, możliwe było badanie form leków ulegających flotacji, a wypływający eluat był przesączony i mógł być bezpośrednio oznaczany. Ganderton i wsp. w swoim aparacie przepływowym zastosowali cylindryczną komorę pleksiglasową o średnicy 5,1 cm, w poprzek komory zamocowali wkłesłą siatkę stalową o średnicy oczek 0,2 cm, na której umieszczali tabletkę i lekko obciążali zatyczką podtrzymującą [5]. Płyn do uwalniania był wprowadzany od dołu komory dwoma bocznymi kanalikami, co zapobiegało bezpośredniemu uderzeniu płynu o tabletkę. Po zwilżeniu tabletki zatyczkę podnoszono, a wypływający eluat zbierano i oznaczano zawartość substancji leczniczej.

Jednak w metodzie przepływowej także zauważono niedogodności związane z zatykaniem filtra przez cząstki badanej formy leku, co mogło powodować zmianę przepływu płynu do uwalniania z laminarnego na turbulentny [3]. Przepływ laminarny jest to ruch cieczy, w którym poszczególne warstwy cieczy poruszają się równoległe do siebie, a przepływ turbulentny to przepływ, w którym prędkości i kierunki ruchu cząsteczek cieczy są przypadkowe. Do oceny hydrodynamiki płynu w aparacie oraz wpływu drgań obracającego się elementu mieszającego przeprowadza się badanie uwalniania z tabletek kalibracyjnych. Niewłaściwe wyniki uwalniania wskazują na zaburzenia przepływu cieczy w aparacie lub wpływ drgań na szybkość rozpadu tabletki [10–12].

### **Aparaty obecnie stosowane do badań uwalniania i problemy badaczy związane z doбором warunków prowadzenia badań**

Obecnie do badania uwalniania Farmakopea Polska zaleca cztery aparaty:

- aparat 1 (aparat koszyczkowy)
- aparat 2 (aparat łopatkowy)
- aparat 3 (aparat z ruchomym cylindrem)
- aparat 4 (aparat przepływowy) [9].

Wybór aparatu do badania uwalniania zależy od właściwości fizykochemicznych substancji czynnej oraz od postaci leku. Najczęściej stosuje się aparat łopatkowy lub koszyczkowy, które są zalecane do badania uwalniania substancji leczniczych z preparatów o natychmiastowym uwalnianiu. Jeśli

substancja czynna jest trudno rozpuszczalna lub do jej uwalniania potrzebna jest duża ilość płynu, to badanie wykonuje się w aparacie przepływowym, a dla postaci leku o przedłużonym uwalnianiu polecany jest aparat z ruchomym cylindrem [1].

Aparaty koszyczkowy i łopatkowy (aparaty 1 i 2) składają się z zestawu zlewek okrągłodennych poj. 1 l, do badania jednocześnie sześciu tabletek. Każda zlewka jest zaopatrzona w przykrywkę z otworami do umieszczenia elementu mieszającego (koszyczka lub łopatki), do pobierania próbek i do kontroli temperatury płynu. Zestaw zlewek znajduje się w łaźni wodnej zapewniającej odpowiednią temperaturę badania. Postać leku umieszcza się w aparacie 1 w suchym koszyczku przed badaniem, a następnie wkłada się koszyczek do zlewki z płynem i wprowadza go w ruch obrotowy lub w aparacie 2 postać leku umieszcza się na dnie zlewki i wprowadza mieszadło łopatkowe w ruch obrotowy. Dla obu typów aparatów poleca się stosować szybkość obrotów elementu mieszającego pomiędzy 50 i 100 obr/min, nie powinna ona przekroczyć 150 obr/min. Objętość płynu do uwalniania w zlewkach powinna wynosić od 500 ml do 1000 ml.

W literaturze opisywane są badania, w których porównuje się profile uwalniania substancji leczniczych przy różnych szybkościach obrotów koszyczka lub mieszadła łopatkowego. Przykładowo do badania uwalniania diklofenaku sodu (DIC) ze stałych postaci stosowano zarówno aparat koszyczkowy, jak i łopatkowy. W aparacie koszyczkowym badano uwalnianie DIC przy szybkości obrotów koszyczka 50 lub 100 obr/min, a w aparacie łopatkowym, stosując szybkość obrotów mieszadła łopatkowego 50 obr/min lub częściej 100 obr/min [13–16]. Dla porównania profili uwalniania wykonywano także badania kolejno przy trzech szybkościach elementu mieszającego 50, 75 i 100 obr/min dla DIC lub dwóch 25 i 50 obr/min dla soli betametazonu [17, 18].

W doświadczeniu wykazano, że na ilość uwolnionego DIC z tabletek matrycowych wpływał zarówno typ zastosowanego aparatu, jak i szybkość obrotów elementów mieszających [19]. Podczas badania uwalniania teofiliny i naproksenu z tabletek w aparacie koszyczkowym i łopatkowym przy różnych szybkościach obrotów elementów mieszających: 25, 50, 75 i 100 obr/min wykazano, że uwalnianie substancji leczniczych w aparacie łopatkowym przebiega szybciej niż w koszyczkowym oraz że szybkość uwalniania leków wzrasta wraz ze wzrostem szybkości obrotów mieszadła [20].

Obecnie prowadzone są też badania dotyczące hydrodynamiki cieczy podczas badania uwalniania w aparacie łopatkowym. Testowano wpływ umiejscowienia na dnie zlewki tabletki z kwasem salicylowym lub z prednizonem w aparacie łopatkowym

na szybkość uwalniania leków. Okazało się, że szybsze uwalnianie następowało z obu rodzajów tabletek, kiedy były one umieszczone niecentrycznie na środku dna zlewki [21]. Kukura i wsp. przeprowadzili testy potwierdzające, że podczas badania uwalniania w aparacie łopatkowym, przy łagodnym mieszaniu powstają obszary, w których przepływ cieczy jest początkowo turbulentny, a następnie laminarny, co może prowadzić do uzyskania niepowtarzalnych wyników badań [22]. W wyniku tych obserwacji, badacze ci zaproponowali prowadzenie badań uwalniania w mniejszych zlewkach i przy niższych szybkościach mieszania, tak aby zapewnić warunki przepływu laminarnego, który charakteryzuje się lepszą powtarzalnością wyników i jest niezależny od ułożenia tabletki. Niektórzy badacze podejmują próby opracowania optymalnej technologii analitycznej procesu, w celu otrzymania tak precyzyjnych wyników, aby można je było następnie stosować do korelacji z wynikami *in vivo* [23].

Kolejnym aparatem wykorzystywanym do badania uwalniania substancji leczniczej z postaci leku jest aparat przepływowy [9]. W jego skład wchodzi pompa, zestaw komór przepływowych oraz zbiorniki na płyny do uwalniania. Komora przepływowa znajduje się w termostатовanej łaźni wodnej. Badaną postać leku umieszcza się w komorze przepływowej w specjalnych uchwytach pozycjonujących i przetłacza się płyn do uwalniania za pomocą pompy z wybraną szybkością 4 ml/min, 8 ml/min, 16 ml/min. Komory przepływowe mają średnicę 22,6 mm lub 12 mm i wykonane są z przezroczystego obojętnego materiału. Dolna część komory ma kształt stożka, w którym na dnie umieszcza się kulkę o średnicy 5 mm, a następnie wypełnia się cały stożek szklanymi kulkami o średnicy ok. 1 mm, aby zapewnić laminarny przepływ cieczy i zapobiec cofaniu się cieczy.

Parametry wpływające na wyniki badań uwalniania w aparacie przepływowym przetestowano w doświadczeniu [24]. Podczas badania uwalniania teofiliny i naproksenu z tabletek matrycowych w aparacie przepływowym zastosowano komory o różnych średnicach, różne szybkości przepływu płynu oraz różne ułożenie tabletek wewnątrz komory rozpuszczania. Wykazano, że wzrastająca szybkość przepływu płynu do uwalniania powodowała wzrost szybkości uwalniania leków, użycie małej komory powodowało szybsze uwalnianie leków, a ułożenie tabletki w pozycji pionowej wewnątrz komory powodowało również szybsze uwalnianie leku niż z pozycji poziomej.

W doświadczeniu wykonano badania uwalniania DIC z peletek w aparacie przepływowym oraz w aparatach koszyczkowym i łopatkowym [25]. Z porównania profili uwalniania wynikało, że z aparatu przepływowego uwolniło się 80–85% ilości

leku, a z łopatkowego i koszyczkowego 90–100% leku. Ponadto uwalnianie z aparatu przepływowego przebiegało wolniej niż z pozostałych aparatów.

### Czynniki wpływające na warunki badań i modele stosowane do opisu oraz interpretacji wyników

Farmakopea Polska zaleca interpretację wyników uwalniania przez wartość  $Q$ , która oznacza wymaganą ilość uwolnionej substancji czynnej wyrażoną jako procent zawartości deklarowanej [9]. Wartość  $Q$  wynosi 75% uwolnienia substancji czynnej. Wymaganiem dla stałych postaci leku o niemodyfikowanym uwalnianiu jest uwolnienie z każdej z sześciu badanych jednostek nie mniej niż  $Q + 5\%$  ilości leku, czyli 80%. Podana interpretacja wyników uwalniania określa, ile substancji leczniczej uwolniło się w czasie. Jednak dla poznania zjawisk zachodzących na granicy ciało stałe–ciecz podczas procesu uwalniania, należy przeanalizować mechanizmy rozpuszczania się i przechodzenia do roztworu substancji leczniczej.

Uwalnianie substancji leczniczej ze stałej postaci leku można określić jako jej zdolność przechodzenia do roztworu, która zależy od jej rozpuszczalności w roztworze i szybkości rozpuszczania. Mechanizm rozpuszczania ciała stałego w cieczy można przedstawić za pomocą modelu warstwy dyfuzyjnej podanego przez Higuchi'ego w 1967 r., który zakłada istnienie statycznej warstwy cieczy, przylegającej do powierzchni ciała stałego. Proces rozpuszczania na granicy faz ciało stałe–ciecz jest bardzo szybki, a szybkość rozpuszczania zależy od szybkości dyfuzji cząsteczek substancji rozpuszczonej przez warstwę dyfuzyjną. W tym modelu zakłada się, że powierzchnia ciała stałego nie zmienia się w czasie rozpuszczania, a szybkość rozpuszczania jest wprost proporcjonalna do gradientu stężenia i proces ten opisuje równanie Noyesa–Whitneya [26, 27]:

$$dC/dt = k (C_s - C_t),$$

gdzie:

$dC/dt$  – zmiana stężenia w czasie (szybkość rozpuszczania),

$k$  – stała proporcjonalności,

$C_s$  – stężenie roztworu nasyconego,

$C_t$  – stężenie ciała stałego w czasie  $t$ .

W doświadczeniach wykonanych przez Brunera i Tolłoczkę w 1900 r. dowiedziono, że szybkość rozpuszczania zależy od pola powierzchni ciała stałego, z której następuje rozpuszczanie, struktury tej powierzchni, szybkości mieszania cieczy rozpuszczającej i jej temperatury. W związku z powyższym

wspomniani badacze zaproponowali rozwinięcie równania Noyesa-Whitneya do postaci:

$$dC/dt = k_1 S (C_s - C_t),$$

gdzie:

S – pole powierzchni ciała rozpuszczanego,

$k_1$  – stała proporcjonalności.

Powyższe równanie zostało dalej rozwinięte przez Nernsta i Brunnera, którzy na podstawie swoich prac dotyczących koncepcji warstwy dyfuzyjnej i w oparciu o pierwsze prawo Ficka, wyznaczyli zależność dla stałej proporcjonalności:  $k_1 = D/Vh$  i wtedy równanie przyjęło postać:

$$dC/dt = DS/Vh (C_s - C_t),$$

gdzie:

D – współczynnik dyfuzji ciała stałego do rozpuszczalnika,

h – grubość warstwy dyfuzyjnej,

V – objętość cieczy rozpuszczającej.

Współczynnik dyfuzji (D) określa miarę zdolności dyfuzyjnej jakiegoś ciała w danym rozpuszczalniku. Wielkość tego współczynnika zależy od promienia cząstki (r) przy założeniu, że cząstka ma kształt kulisty oraz lepkości środowiska ( $\eta$ ) [28].

Literatura podaje, że do interpretacji wyników uzyskanych z badania uwalniania substancji leczniczych ze stałych postaci leków i opisu kinetyki procesu są stosowane różne równania i modele matematyczne [26, 27, 29, 30]. Do opisu uwalniania z postaci leku o niekontrolowanym uwalnianiu można stosować równania Noyesa-Whitneya i Nernsta-Brunnera, które zakładają, że proces uwalniania przebiega według kinetyki pierwszego rzędu, czyli dyfuzja substancji do cieczy jest wprost proporcjonalna do jej aktualnego stężenia w roztworze. Jednak kiedy wykonuje się badanie uwalniania leku z tabletek matrycowych lub systemów transdermalnych, w których zakłada się, że uwalnianie ma przebiegać powoli z takiej samej powierzchni i ze stałą szybkością, wtedy proces uwalniania określany jest jako zerowego rzędu. W równaniu Hixson-Crowella (1931 r.) założono, że powierzchnia cząsteczki jest proporcjonalna do pierwiastka trzeciego stopnia z jej objętości, dlatego model ten można zastosować dla tabletek jedynie przy założeniu, że substancja lecznicza uwalnia się powoli wraz z proporcjonalnym zmniejszeniem objętości tabletki. Powszechnie stosowanym modelem do opisu prawie wszystkich profili uwalniania z postaci leków jest równanie Weibull'a (1951 r.). Do opisu uwalniania substancji z postaci leków o kontrolowanym uwalnianiu na bazie nierozpuszczalnych matryc można stosować równania Higuchiego, Baker-Lonsdale'a (1974 r.)

i Kormeyer-Peppas'a (1983 r.), a z powierzchni ulegających erozji równanie Hopfenberga (1976 r.) [26, 27, 30]. Przedstawione powyżej matematyczne modele zaproponowane do opisu kinetyki uwalniania substancji pozwalają określić szybkość rozpuszczania substancji leczniczych, jednak nie obrazują zmian na granicy ciała stałe-ciecz podczas trwania procesu uwalniania.

### Badania uwalniania interpretowane przez proces wymiany masy

W inżynierii chemicznej proces wymiany masy na granicy ciała stałe-ciecz podczas rozpuszczania ciała stałego opisuje się liczbami bezwymiarowymi, które są składowymi równania bezwymiarowego, jak podają autorzy [28, 31-33]:

$$Sh = \phi \cdot Sc^a \cdot Re^b \cdot B^c,$$

gdzie:

Sh – liczba Scherwooda,

Sc – liczba Schmidta,

Re – liczba Reynoldsa,

B – parametr aparaturowy,

a, b, c – wartości korelacyjne wyznaczone eksperymentalnie przez analizę zależności funkcyjnych,

$\phi$  – współczynnik proporcjonalności.

Parametry równania bezwymiarowego można obliczyć z następujących zależności:

$$Sh = K \cdot dz / D \cdot \rho,$$

$$Sc = \mu / D \cdot \rho,$$

$$Re = \rho \cdot dz \cdot v / \mu,$$

$$B = V_{sg} / V_c,$$

gdzie:

K – współczynnik wymiany masy na granicy ciała stałe – ciecz,

dz – średnia średnica ziaren ciała stałego,

D – współczynnik dyfuzji ciała stałego do cieczy rozpuszczającej,

$\rho$  – gęstości środowiska rozpuszczania,

$\mu$  – lepkość środowiska rozpuszczania,

v – prędkość liniowa przepływu cieczy rozpuszczającej,

$V_{sg}$  – objętość pojedynczego ziarna ciała stałego,

$V_c$  – objętość komory rozpuszczania.

W równaniu bezwymiarowym ważnym parametrem jest współczynnik wymiany masy (K). Współczynnik ten można wyprowadzić, opierając się na I prawie Ficka, które mówi, że gęstość strumienia

dyfuzyjnego jest wprost proporcjonalna do gradientu stężenia, co wyraża się zależnością:

$$N = K(C_s - C_1),$$

gdzie:

$C_s$  – stężenie roztworu nasyconego,

$C_1$  – stężenie substancji w roztworze.

Najbardziej ogólnym pojęciem określającym intensywność procesu dyfuzji jest gęstość strumienia masy (strumień jednostkowy), definiowany jako masa substancji dyfundującej w jednostce czasu przez jednostkową powierzchnię.

Zgodnie z teorią rozpuszczania dyfuzyjnego Nernsta (1904 r.) na rozpuszczanej powierzchni stężenie szybko osiąga wartość nasycenia. Gdy względny ruch faz wymieniających masę jest odpowiednio intensywny, na powierzchni rozdziału faz tworzy się nieruchoma warstewka graniczna o grubości ( $h$ ), w której stężenie substancji rozpuszczanej spada. Brunner i Tołłoczko (1900 r.) na podstawie doświadczeń wyznaczonego współczynnika wnikania masy obliczyli grubość granicznej warstwy dyfuzyjnej ( $h$ ) i stwierdzili, że mieści się ona w granicach 5–100  $\mu\text{m}$ .

Mechanizm wymiany masy był też zastosowany do modelowania procesu ekstrakcji nadkrytycznej płynu [34].

Liczba ( $Sc$ ) jest wprost proporcjonalna do współczynnika przenoszenia masy i charakteryzuje zdolność przechodzenia (dyfuzji) danej substancji (ciała stałego) do cieczy. Liczba ( $Sc$ ) uwzględnia zależność dyfuzji ciała rozpuszczanego od lepkości i gęstości środowiska. Liczba ( $Re$ ) opisuje hydrodynamikę cieczy wokół cząstek rozpuszczającego się ciała stałego.

Współczynnik aparaturowy ( $B$ ) określa stopień rozproszenia ziaren substancji leczniczej w warstwie rozpadniętej masy tabletkowej w komorze rozpuszczania.

Bezwymiarową liczbę ( $Re$ ) stosuje się do opisu charakterystyki przepływu laminarnego czy turbulentnego, co znajduje zastosowanie w analizie hydrodynamiki cieczy w aparatach do badania uwalniania [35, 36]. Wartości liczby ( $Re$ ) posłużyły do oceny hydrodynamiki cieczy podczas badania uwalniania leków z II klasy BCS z hydrofilowych matryc w aparatach: łopatkowym, przy różnych szybkościach mieszania, cieczy od 50 do 150 obr/min, i przepływowym, o różnej szybkości przepływu cieczy, od 4 ml/min lub 8 ml/min, w sztucznym soku żołądkowym i jelitowym. Przepływ laminarny występuje przy wartościach liczby ( $Re$ ) mniejszej niż 2300, natomiast powyżej 2300 (do 8000) występuje przepływ przejściowy częściowo turbulentny [36].

W doświadczeniu liczby ( $Re$ ) obliczone dla uwalniania w aparacie przepływowym miały wartości mniejsze niż 30, a w badaniu prowadzonym przez Diebold'a w aparacie łopatkowym liczby ( $Re$ ) wynosiły więcej niż 2000 [35, 37]. Z tego wynikało, że w aparacie przepływowym uzyskano przepływ laminarny, natomiast w łopatkowym częściowo laminarny, częściowo turbulentny.

W badaniach uwalniania teofiliny i naproksenu z tabletek przeprowadzonych w aparatach koszyczkowym i łopatkowym wykazano, że wraz ze wzrostem szybkości obrotów koszyczka wzrastała wartość współczynnika przenoszenia masy dla tabletek z teofiliną, a grubość warstwy dyfuzyjnej zmniejszała się. W badaniu przy użyciu aparatu łopatkowego, przy tych samych szybkościach, analogicznych jak w aparacie koszyczkowym, współczynniki przenoszenia masy były wyższe, a wartości grubości warstwy dyfuzyjnej dla tabletek teofiliny i naproksenu były niższe. Parametry procesu obliczone z równania Stokesa-Einsteina pozwoliły wywnioskować, że czynnikiem limitującym szybkość uwalniania jest mechanizm dyfuzyjny, a nie proces przenoszenia masy [20].

W podobnym doświadczeniu badano uwalnianie teofiliny i naproksenu z tabletek niepowlekanych i matrycowych, w aparacie łopatkowym i przepływowym, przy zastosowaniu różnych szybkości przepływu cieczy i komór o różnych średnicach [24]. W wyniku badania zaobserwowano, że wraz ze wzrostem szybkości przepływu cieczy następuje wzrost szybkości uwalniania obu leków z tabletek niepowlekanych. Warunki hydrodynamiczne nie wpływały na uwalnianie leków z tabletek matrycowych o kontrolowanym uwalnianiu, co wskazywało, że rozpuszczanie jest kontrolowane przez matrycę. Użycie małej komory spowodowało szybsze rozpuszczanie leku i wyższą liczbę ( $Re$ ) niż użycie komory większej. Do obliczenia szybkości uwalniania leków z tabletek niepowlekanych zostało zaproponowane równanie opisujące zależności liczb ( $Sh$ ) i ( $Re$ ). Oba wykonane doświadczenia pokazały, że na szybkość uwalniania wpływ mają warunki hydrodynamiczne i typ aparatu do uwalniania oraz współczynnik przenoszenia masy i grubość warstwy dyfuzyjnej [20, 24].

Liczby bezwymiarowe znalazły też zastosowanie w badaniach emulsyjnych preparatów farmaceutycznych, i tak:

- liczbę ( $Re$ ) wykorzystano do obliczenia teoretycznej wielkości mikrocząstek przed ich wytworzeniem w mikserze techniką emulsyjną [38];
- przez korelacje bezwymiarowych liczb ( $Sh$ ) i ( $Re$ ) zbadano właściwości reologiczne wybranych cieczy [39, 40].

## Wnioski

Dostępność farmaceutyczna leku jest zależna od ilości substancji leczniczej jaka pojawi się w miejscu wchłaniania i szybkości jej uwolnienia z postaci leku. Doświadczenia opisywane przez badaczy potwierdzają, że na proces uwalniania mają wpływ takie parametry, jak: rodzaj zastosowanego aparatu, sposób umieszczenia postaci leku w zlewce oraz szybkość mieszania płynu. Jednak na podstawie wyników ilości uwolnionego leku w czasie należy też przeanalizować kinetykę uwalniania i mechanizmy uwalniania, ponieważ takie parametry obrazują dokładniej przebieg procesu uwalniania, zwłaszcza z form leku o opóźnionym bądź kontrolowanym uwalnianiu. Opisując proces uwalniania za pomocą liczb bezwymiarowych, można poznać parametry procesu przenoszenia masy na granicy ciało stałe-ciecz podczas uwalniania, takie jak: szybkość przenoszenia masy w zależności od średnicy ziaren substancji leczniczej i szybkości przepływu płynu, współczynnik dyfuzji substancji leczniczej, hydrodynamikę płynu dookoła ciała stałego podczas badania, grubość granicznej warstwy dyfuzyjnej na granicy ciało stałe-ciecz. Określenie takich parametrów pozwala przewidzieć przebieg procesu uwalniania w odmiennych warunkach hydrodynamicznych oraz ustalić wpływ różnych oddziaływań przez pomiary właściwości fizycznych płynu do uwalniania.

Otrzymano: 2014.01.21 · Zaakceptowano: 2014.01.27

## Piśmiennictwo

1. Marzec A. (red.): Badania dostępności i równoważności biologicznej. Organizacja. Metodyka. Jakość. Dokumentacja. Wyd. Warszawa: Ośrodek Informacji Naukowej Oinpharma, 2007.
2. Diñç E., Ozdemir N., Ustündag O., Tilkan M.G.: Continuous wavelet transforms for the simultaneous quantitative analysis and dissolution testing of Lamivudine-Zidovudine tablets. *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)*, 2013, 61(12): 1220-1227.
3. Koch H.P.: Die Technik der Dissolutionsbestimmung. *Pharm. Acta Helv.* 1984, 59: 98-105.
4. Pelagotti A.: Microcapsules et microgranules. *Sci. Techn. Pharm.* 1976, 5: 331-333.
5. Ganderton D., Hadgraft J.W., Rispin W.T., Thompson A.G.: The break-up and dissolution of phenindione tablets. *Pharm. Acta Helv.* 1967, 42: 152-162.
6. Baichwal M.R., Deshpande S.G., Shetty U.C.: Comparative evaluation of four dissolution apparatuses. *Drug Dev. Ind. Pharm.* 1985, 11: 1639-1656.
7. Langenbucher F., Moller H.: Possible improvements of the USP XX dissolution test standards. *Drugs Made Germ.* 1981, 24: 131-135.
8. Selves J.L., Beteille J.P., Chourreau G., Michaud P., Rodriguez F.: Automatisation des conditions opératoires de l'essai de dissolution. *Analysis* 1988, 16: 502-506.
9. Farmakopea Polska IX.: Wyd. Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, PTF Warszawa, 2011.
10. Gao Z., Moore T.W., Doub W.H.: Vibration effects on dissolution tests with USP apparatuses 1 and 2. *J Pharm Sci.* 2008, 97(8): 3335-3343.
11. Gray V., Kelly G., Xia M., Butler C., Thomas S., Mayock S.: The science of USP 1 and 2 dissolution: present challenges and future relevance. *Pharm Res.* 2009, 26(6): 1289-1302.
12. Reppas C., Vertzoni M.: Biorelevant in-vitro performance testing of orally administered dosage forms. *J Pharm Pharmacol.* 2012, 64(7): 919-930.
13. Reza M.S., Quadir M.A., Haide S.S.: Comparative evaluation of plastic, hydrophobic and hydrophilic polymer as matrices for controlled-release drug delivery. *J. Pharm. Sci.* 2004, 6: 282-291.
14. Li B., Zhu J., Zheng C., Gong W.: A novel system for three-pulse drug release based on "tablets in capsule" device. *Int. J. Pharm.* 2008, 352: 159-164.
15. Savaşer A., Özkan Y., İşimer A.: Preparation and in vitro evaluation of sustained release tablet formulations of diclofenac sodium. *Farmaco* 2005, 60: 171-177.
16. Avachat A., Kotwal V.: Design and evaluation of matrix-based controlled release tablets of diclofenac sodium and chondroitin sulphate. *AAPS PharmSciTech.* 2007, 19, 8(4): 1-6.
17. Mourão S.C., da Silva C., Bresolin T.M.B., Serra C.H.R., Porta V.: Dissolution parameters for sodium diclofenac-containing hypromellose matrix tablet. *Int. J. Pharm.* 2010, 386: 201-207.
18. Simon A, de Almeida Borges VR, Cabral LM, de Sousa VP: Development and validation of a discriminative dissolution test for betamethasone sodium phosphate and betamethasone dipropionate intramuscular injectable suspension. *AAPS PharmSciTech.* 2013, 14(1): 425-434.
19. Kincl M., Meleh M., Veber M., Vrečer F.: Study of physicochemical parameters affecting the release of diclofenac sodium from lipophilic matrix tablets. *Acta Chim. Slov.* 2004, 51: 409-425.
20. Wu Y., Kildsig D.O., Ghaly E.S.: Effect of hydrodynamic environment on tablets dissolution rate. *Pharm. Dev. Technol.* 2004, 9(1): 25-37.
21. Bai G., Armenante P.M.: Hydrodynamic, mass transfer, and dissolution effects induced by tablet location during dissolution testing. *J. Pharm. Sci.* 2009, 98(4): 1511-1531.
22. Kukura J., Arratia P.E., Szalai E.S., Muzzio F.J.: Engineering tools for understanding the hydrodynamics of dissolution tests. *Drug Dev. Ind. Pharm.* 2003, 29(2): 231-239.
23. Gray V., Kelly G., Xia M., Butler C., Thomas S., Mayock S.: The science of USP 1 and 2 dissolution: present challenges and future relevance. *Pharm. Res.* 2009, 26(6): 1289-1302.
24. Wu Y., Ghaly E.S.: Effect of hydrodynamic environment on tablet dissolution using flow-through dissolution apparatus. *P R Health. Sci. J.* 2006, 25(1): 75-83.
25. Jantratic E., De Maio V., Ronda E., Mattavelli V., Vertzoni M., Dressman J. B.: Application of biorelevant dissolution tests to the prediction of *in vivo* performance of diclofenac sodium from an oral modified-release pellet dosage form. *Eur. J. Pharm. Sci.* 2009, 37: 434-441.
26. Dokoumetzidis A., Macheras P.: A century of dissolution research: From Noyes and Whitney to the Biopharmaceutics Classification System. *Int. J. Pharm.* 2006, 321: 1-11.
27. Dokoumetzidis A., Papadopoulou V., Macheras P.: Analysis of dissolution data using modified versions of Noyes-Whitney equation and the Weibull function. *Pharm. Res.* 2006, 23(2): 256-261.
28. Hobler T.: Dyfuzyjny ruch masy i absorberia. Wyd. Naukowo-Techniczne, Warszawa, 1976.
29. Ahuja N., Katore O.P., Singh B.: Studies on dissolution enhancement and mathematical modeling of drug release of a poorly water-soluble drug using water-soluble carriers. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 2007, 65: 26-28.
30. Costa P., Lobo J.M.S.: Modeling and comparison of dissolution profiles. *Eur. J. Pharm. Sci.* 2001, 13: 123-133.
31. Petrus R., Aksielrud G., Gumnicki J., Piątkowski W.: Wymiana masy w układzie ciało stałe-ciecz. Wyd. Politechniki Rzeszowskiej, Rzeszów, 1998.
32. Sugano K.: Theoretical comparison of hydrodynamic diffusion layer models used for dissolution simulation in drug discovery and development. *Int. J. Pharm.* 2008, 363: 73-77.
33. Czarnecki W.: Dissolution of azathioprine from tablets in forced laminar flow of liquid. *Pol. J. Pharmacol. Pharm.* 1981, 33(2): 251-260.
34. Huang Z, Shi XH, Jiang WJ.: Theoretical models for supercritical fluid extraction. *J Chromatogr A.* 2012, 10, 1250: 2-26.
35. Diebold S.M.: Pharmaceutical Dissolution Testing. Press Taylor and Francis, London, 2005.
36. Fotaki N., Aivaliotis A., Butler J., Dressman J., Fischbach M., Hemenstall J., Klein S., Reppas C.: A comparative study of different release apparatus in generating *in vitro-in vivo* correlations for extended release formulations. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 2009, 73: 115-120.
37. Cammarn S.R., Sakr A.: Predicting dissolution via hydrodynamics: salicylic acid tablets in flow-through cell dissolution. *Int. J. Pharm.* 2000, 201: 199-209.
38. Schalper K., Harnisch S., Müller R.H., Hildebrand G.E.: Preparation of microparticles by micromixers: characterization of oil/water process and prediction of particle size. *Pharmaceut. Res.* 2005, 22(2): 276-284.
39. Ranjan R., Das Gupta S., De S.: Mass transfer coefficient with suction for turbulent non-Newtonian flow in application to membrane separations. *J. Food Eng.* 2004, 65: 533-541.
40. Vincent-Vela C., Cuartas-Urbe B., Álvarez-Blanco S., Lora-García J.: Analysis of ultrafiltration processes with dilatants macromolecular solutions by means of dimensionless numbers and hydrodynamic parameters. *Separ. Purif. Tech.* 2010, 75: 332-339.



# Przyczyny łysienia oraz wybrane metody farmakologiczne i kosmetyczne jego leczenia

Agnieszka Gunia-Krzyżak, Magda Borchuch-Kostańska, Henryk Marona

Pracownia Chemii Kosmetycznej, Zakład Chemii Bioorganicznej, Katedra Chemii Organicznej, Wydział Farmaceutyczny, Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum, Kraków

Adres do korespondencji: Agnieszka Gunia-Krzyżak, Pracownia Chemii Kosmetycznej, Zakład Chemii Bioorganicznej, Katedra Chemii Organicznej, Wydział Farmaceutyczny UJ CM, ul. Medyczna 9, 30-688 Kraków, e-mail: agnieszka.gunia@uj.edu.pl

**W**łosy pełnią wiele istotnych funkcji w organizmie człowieka, m.in. chronią przed czynnikami mechanicznymi, chemicznymi i fizycznymi. Działają również jako narząd dotyku, odbierając bodźce seksualne. Za najważniejszą rolę włosów u człowieka uważa się jednak funkcję naturalnej ozdoby. Biorąc po uwagę duże znaczenie wyglądu w dzisiejszych czasach, można stwierdzić, że prawidłowa kondycja włosów jest niezwykle istotna dla dobrego samopoczucia, a także ma duże znaczenie psychospołeczne.

Każdy mieszek włosowy przechodzi niezależnie od innych sąsiadujących z nim mieszków włosowych regularny cykl wzrostu i wypadania włosów. W cyklu tym wyróżnia się fazy:

1. Anagen – aktywny wzrost włosa;
2. Katagen – krótka faza przejścia ze wzrostu do spoczynku, dochodzi do zahamowania wzrostu, na koniec włos przybiera kształt maczugowaty;
3. Telogen – faza spoczynku;
4. Egzogen – wypadnięcie włosa (**rycina 1**).

Czas trwania każdej z tych faz różni się w zależności od okolicy ciała. Na głowie, gdzie znajduje się około 100 000 włosów, anagen trwa 2 do 8 lat, katagen trwa 2–6 tygodni, a telogen 2–3 miesiące. Proporcje włosów rosnących do włosów w stanie spoczynku można oceniać m.in. na podstawie badania wyrwanych włosów (trichogram). Na głowie ok. 85–90% włosów stanowią prawidłowe włosy anagenowe, zaś ok. 10–15% znajduje się w okresie telogenu. Włosy katagenowe stanowią niewielki odsetek, ok. 1%. Długość włosów zależy od czasu trwania anagenu. Włosy na głowie rosną asynchronicznie – równocześnie występują w różnych fazach wzrostu, dlatego też nie dochodzi do jednoczesnego wypadania wszystkich włosów.

## The causes of alopecia and selected pharmaceutical and cosmetic methods of its therapy

Alopecia constitutes an important aesthetic and psychological problem, both for women and men. Significant hair loss is recognized if more than 100 hairs per day are lost, and this phenomenon continues for more than few weeks. The causes of hair loss can be divided into congenital or acquired. One of the most common type of hair loss in men and women is androgenetic alopecia, caused by genetic and hormonal factors. Another common type is alopecia areata, which is an inflammatory disorder. The article describes aspects of the pathophysiology of alopecia and selected pharmacological and cosmetic interventions in excessive hair loss, including the latest developments in this field. The literature review indicates that current therapeutic options are based on descriptions of small cases or traditional use but clinical trials often do not confirm their effectiveness. Efficient therapy of hair loss is still challenge of the future.

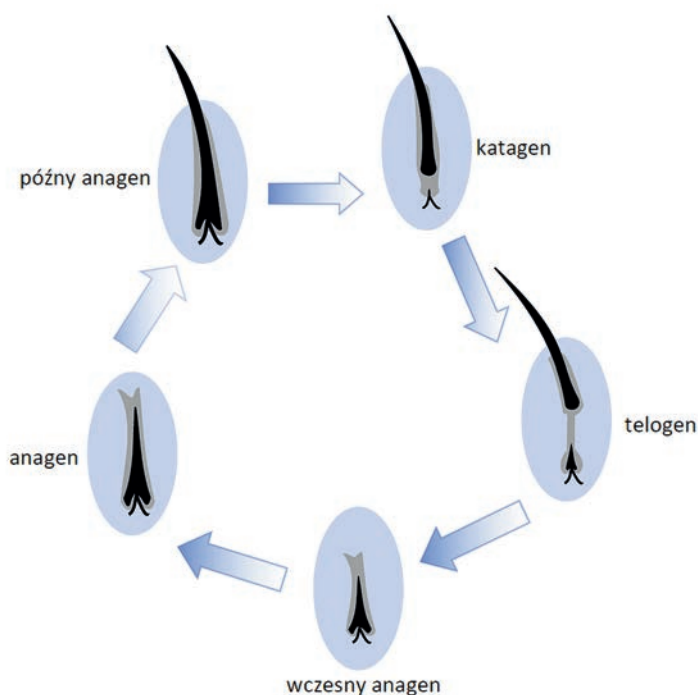
**Keywords:** alopecia, alopecia areata, androgenetic alopecia, drug therapy, cosmetics.

© Farm Pol, 2014, 70(2): 111–120

Włosy wypadają każdego dnia, a ich dzienna utrata w warunkach fizjologicznych waha się od 70 do 100 włosów. Nadmierną utratę włosów stwierdza się, gdy wypada ich ponad 100 na dobę i zjawisko to trwa nie krócej niż kilka tygodni. Pacjenci rozpoznają u siebie nadmierne wypadanie włosów, gdy obserwują zwiększoną ich ilość na szczotce, poduszce czy też po umyciu włosów [1, 2].

## Podział i przyczyny nadmiernego wypadania włosów

W literaturze spotyka się wiele różnych schematów podziału łysienia, jeden z nich to podział na łysienie wrodzone i nabyte. Wśród wrodzonych,



Rycina 1. Cykl wzrostowy włosa

czyli nieodwracalnych, wymienia się m.in. wrodzony całkowity brak mieszków włosowych, wrodzoną łysinę z niedoboru limfocytów T, wrodzone łysienie uogólnione czy zespół Marie Unna. Natomiast łysienie nabyte można podzielić na pierwotne i wtórne. Do pierwszego, w którym łysienie jest oznaką pierwotnego uszkodzenia mieszków włosowych, możemy zaliczyć łysienie androgenowe oraz łysienie plackowate. Natomiast z łysieniem wtórnym mamy do czynienia, gdy utrata włosów jest konsekwencją innego stanu, np. choroby. Równie często używanym podziałem jest wyodrębnienie jednostek chorobowych uwzględniając bliznowacenie skóry wyłysiającej. Łysienie plackowate stanowi drugą, po łysieniu androgenowym, przyczynę łysienia niebliznowaciejącego (tabela 1) [3].

Inna klasyfikacja oparta jest o obszar, którego dotyczy choroba. Łysienie może być ograniczone do konkretnego miejsca lub obserwuje się nadmierne wypadanie włosów na całej powierzchni

owłosionej skóry głowy. Z kolei biorąc pod uwagę czas trwania, wyróżnić można łysienie ostre lub przewlekłe.

Uwzględniając reakcję mieszków włosowych anagenowych na czynniki uszkodzające, wyróżnia się trzy możliwe patomechanizmy łysienia: anagenowe, telogenowe i mieszane. W łysieniu anagenowym faza wzrostu jest gwałtownie przerywana, np. w wyniku terapii cytostatykami, radioterapii lub zatrucia metalami ciężkimi. Ten patomechanizm jest także dominujący w łysieniu plackowatym. Łysienie telogenowe (*telogen effluvium*) charakteryzuje się zwiększoną liczbą włosów przechodzących z niedojrzałej postaci anagenu w stan spoczynku, z następującym wypadaniem po około 2-3 miesiącach. Pacjenci obserwują wówczas zwiększoną liczbę włosów na szczotce podczas czesania. Według tego mechanizmu przebiega łysienie androgenowe [1, 4].

### Łysienie bliznowaciejące

Łysienie bliznowaciejące polega na nieodwracalnym uszkodzeniu mieszków włosowych i należy do trwałych łysień nabytych lub wrodzonych. Rozmiary blizn zależą od przebiegu choroby, jej postaci oraz czasu trwania. Do przyczyn wrodzonych zalicza się wrodzony niedorozwój skóry, znamię łojowe, znamię naskórków, naczyńniaki, które uległy rozpadowi, rogowacenie mieszkowe kolczyste wyłysiające.

Pierwotne zanikowe łysienie w obrębie owłosionej skóry głowy może występować w przebiegu lub następstwie takich chorób owłosionej skóry głowy, jak: łysienie rzekomoplackowate (*pseudopelade Brocq*), liszaj płaski zanikowy, liszaj płaski mieszkowy – jako jeden z objawów zespołu Graham-Little'a, toczeń rumieniowaty przewlekły, pemfigoid bliznowaciejący, twardziel ograniczona, wyłysiające zapalenie mieszków włosowych. Łysienie bliznowaciejące może również występować w przebiegu chorób ogólnoustrojowych, takich jak: sarkoidoza, rozrosty limforetikularne, nowotwory skóry, przerzuty nowotworowe do skóry głowy, liszaj płaski, liszaj rumieniowaty, choroba

Tabela 1. Ogólny podział łysienia

Łysienie niebliznowaciejące	Łysienie bliznowaciejące
Łysienie rozlane: – androgenowe (typ kobiecy, typ męski) – telogenowe – w wyniku chorób zapalnych skóry owłosionej	dermatozy owłosionej skóry głowy, np. liszaj płaski, twardzina ograniczona, wyłysiające zapalenie mieszków włosowych, toczeń rumieniowaty skóry, obumieranie tłuszczowate, sarkoidoza
Łysienie ograniczone: – plackowate – infekcyjne – trichotillomania (nawykowe wrywanie włosów)	genodermatozy i wrodzone zespoły skórne, np. choroba Dariera, niedorozwój wrodzony skóry poinfekcyjne, np. infekcje grzybicze, bakteryjne, kiła trzeciorzędowa
Wrodzony całkowity brak lub zmniejszona liczba mieszków włosowych	pourazowe, np. oparzenia, odmrożenia

Dariera, rybia łuska zwykła, pęcherzowe oddziaływanie się naskórka.

Obraz kliniczny schorzenia początkowo objawia się małymi ogniskami zanikowymi, całkowicie pozbawionymi włosów, które powoli poszerzają się, zajmując coraz większą przestrzeń. Poszczególne wyłysiałe ogniska poprzedzielane są kępkami zachowanych włosów, czasami z objawami rogowacenia mieszkowego. Dotyczy to okolicy ciemieniowej, szczytu głowy, a także częściowo okolicy skroniowej. Ten typ łysienia najczęściej występuje między II a IV dekadą życia, znacznie częściej u kobiet oraz osób z ciemnym zabarwieniem włosów [5].

### Łysienie androgenowe u mężczyzn

Łysienie androgenowe (*androgenetic alopecia*, AGA) jest zaliczane do łysienia niebliznowaciejącego i stanowi jedną z najczęstszych przyczyn utraty włosów. Schorzenie to obserwuje się średnio u 1/3 mężczyzn w wieku 20–40 lat. Dla wielu z nich stanowi poważny problem psychologiczny, ze względu na to, że łysienie może być uznawane za objaw starzenia.

Znaczącym elementem w patogenezie AGA są czynniki genetyczne i hormonalne. Łysienie androgenowe dziedziczy się autosomalnie dominująco ze zmienną ekspresją i penetracją genów lub ma charakter wielogenowy. Geny związane z tym rodzajem łysienia są zlokalizowane na chromosomach 2 i 5. Dziedziczenie wielogenowe może potwierdzać wczesne występowanie AGA w pewnych rodzinach, wysoka zmienność obrazu klinicznego i wysoka liczebność zachorowań. Uważa się, że przedwczesne łysienie u mężczyzn dotyczy nosicieli genu autosomalnego związanego z występowaniem zespołu policystycznych jajników u kobiet [6].

Drugi czynnik patogenetyczny to androgeny, najważniejszym z nich u mężczyzn jest testosteron, wytwarzany przede wszystkim przez komórki Leydiga jąder. Pobudza on wzrost włosów w niektórych okolicach ciała (broda, tułów), w innych zaś (głowa) powoduje ich utratę. Zjawisko to warunkuje odmienna wrażliwość i metabolizm testosteronu w poszczególnych okolicach ciała, wynikająca z pochodzenia embriogenicznego [7].

Testosteron wywiera działanie w tkankach docelowych po przekształceniu do dihydrotestosteronu (DHT) przy udziale enzymu  $5\alpha$ -reduktazy. Enzym ten występuje we wszystkich narządach androgenozależnych, m.in. gruczołach łojowych, potowych i dużej części mieszków włosowych. Liczba receptorów androgenowych dla dihydrotestosteronu i testosteronu zależy od obszaru głowy i wieku. Jest ich więcej w okolicy czołowej niż okolicy potylicznej. W organizmie stwierdza się obecność dwóch typów izoenzymów  $5\alpha$ -reduktazy.

Typ I występuje w skórze m.in. w gruczołach łojowych, typ II w zewnętrznej pochewce korzeni włosów, w ujściu mieszkach włosowych i prostacie [8, 9]. Proces łysienia u mężczyzn związany jest przede wszystkim z nadmierną aktywnością  $5\alpha$ -reduktazy typu II. Dihydrotestosteron charakteryzuje się 2,5-krotnie silniejszym działaniem od testosteronu. Około 1–2% testosteronu występuje we krwi w postaci wolnej. Kolejną część testosteronu (80%) związana jest z produkowaną w wątrobie globuliną wiążącą hormony płciowe (*sex hormone binding globulin*, SHBG), a około 19% związane jest z albuminami. Biologicznie aktywna jest tylko pula testosteronu występująca w postaci wolnej.

Pod wpływem androgenów, a w szczególności dihydrotestosteronu, mieszki włosowe przechodzą metamorfozę regresywną. W każdym kolejnym cyklu faza telogenowa ulega wydłużeniu, a następująca po niej faza anagenowa skraca się, co daje w efekcie zmniejszanie się mieszków włosowych w kolejnych cyklach. Dochodzi do miniaturyzacji z towarzyszącym odczynem zapalnym. Efektem tych procesów jest owłosienie mieszkowe, czyli nie w pełni wykształcone zarówno pod względem grubości, długości, jak i zabarwienia. Często obserwuje się w okolicy wyłysienia krótkie włosy mieszkowe nazywane „włosami nadziei”. Drugi mechanizm działania DHT polega na skróceniu czasu trwania fazy anagenu, czyli wzrostu włosa oraz wydłużeniu okresu, w którym mieszek włosowy wytwarza nowy włos po utracie włosa telogenowego.

Łysienie zaczyna się w kątach skroniowo-czołowych (typ kątowy) i postępuje według określonego wzoru. Dalsze zmiany prowadzą do łysienia szczytu głowy (typ szczytowy). Utrata włosów postępuje stopniowo, bez wyraźnego ograniczenia obszaru łysiejącego. Skóra może sprawiać wrażenie ściętej, gruczoły łojowe zostają zachowane, mogą występować w postaci żółtawych grudek lub nadal być czynne i wywoływać przetłuszczenie skóry głowy. Wypadanie włosów poprzedzone jest często łojotokiem skóry głowy lub łupieżem tłustym. Łysienie androgenowe mężczyzn nie dotyczy włosów okolicy skroniowej i potylicy poniżej jej wyniosłości [3, 10, 11].

### Łysienie androgenowe u kobiet

Łysienie androgenowe u kobiet pojawia się zazwyczaj po 30 roku życia i występuje rzadziej niż u mężczyzn. Niekiedy ten rodzaj łysienia kwalifikowany jest ogólnie jako łysienie typu kobiecego (*female pattern hair loss*) [12].

W patogenezie łysienia androgenowego u kobiet również główną rolę odgrywa dihydrotestosteron.

Prekursorami testosteronu u kobiet są dihydroepiandrosteron (DHEA) i androstendion, wytwarzane przez korę nadnerczy, natomiast sam testosteron wytwarzany jest w niewielkich ilościach przez jajniki.

Za łysienie u kobiet odpowiedzialne są obydwa izoenzymy  $5\alpha$ -reduktazy, jednakże z przewagą typu I. Drugim ważnym enzymem jest aromataza cytochromu P-450, która odpowiada za konwersję testosteronu do estradiolu. Nieprawidłowa aktywność tego enzymu oraz zaburzenie właściwej proporcji estradiol/testosteron może prowadzić do łysienia androgenowego, mimo prawidłowego stężenia testosteronu. W przypadku prawidłowych stężeń androgenów u kobiet w patogenezie łysienia rolę odgrywa zwiększona wrażliwość mieszków włosowych na androgeny. Łysienie androgenowe u kobiet może być spowodowane chorobami ogólnoustrojowymi przebiegającymi ze zwiększonym stężeniem androgenów. Należy tu wymienić: choroby przysadki mózgowej, zespół policystycznych jajników, guzy produkujące androgeny (androblastoma, guz komórek zatokowych, otoczkowiak, luteoma), otyłość, hiperandrogenizm idyopatyczny [2, 11, 12].

Łysienie androgenowe u kobiet może przebiegać w dwojaki sposób:

- według typu męskiego, w którym początkowo występuje przerzedzenie włosów w okolicy kątów czołowych i szczytu głowy, a następnie rozprzestrzenia się w kierunku okolicy skroniowej i ciemieniowej;
- według typu kobiecego, w którym występuje rozlane przerzedzenie włosów obejmujące centralną część skóry głowy, z zachowaniem 2-3 centymetrowego pasma owłosienia w okolicy czołowej. Ten typ łysienia występuje wyłącznie u kobiet. Należy podkreślić, że nie dochodzi tu do całkowitej utraty włosów.

Tradycyjnie nasilenie łysienia ocenia się przy użyciu 3-stopniowej skali wg Ludwiga.

Stopień I to widoczne przerzedzenie włosów obejmujące centralną część skóry głowy, z zachowaniem 2-3 centymetrowego pasma owłosienia w okolicy czołowej.

W stopniu II obserwuje się wyraźne przerzedzenie włosów obejmujące centralną część skóry głowy, z zachowaniem owłosienia jak w stopniu I.

Stopień III charakteryzuje się prawie całkowitym wyłysieniem w centralnej części skóry głowy, z zachowaniem owłosienia jak w stopniu I i II.

W 2004 r. wprowadzono 5-stopniową klasyfikację, która także uwzględnia widoczne różnice w ilości i jakości włosów w centralnej części głowy. Nowa klasyfikacja umożliwia lepszą diagnozę i wybór metody leczenia, a także skuteczniejsze monitorowanie jego przebiegu [13, 14].

## Łysienie plackowate

Łysienie plackowate (*alopecia areata*) jest chroniczną chorobą o podłożu immunologicznym, w której stan zapalny dotyka mieszków włosowych. Choroba dotyczy pacjentów w różnym wieku, nie stwierdzono także zależności jej występowania od płci czy rasy, istnieją natomiast dowody o jej podłożu genetycznym. Około 20% pacjentów posiada dodatni wywiad rodzinny [15]. Geny, dla których wykazano związek z rozwojem łysienia plackowatego, obejmują liczną grupę, w tym geny głównego układu zgodności tkankowej, geny związane z odpowiedzią immunologiczną (m.in. regulujące funkcje limfocytów T, wpływające na wydzielanie interleukiny-2) czy też geny ulegające ekspresji bezpośrednio w mieszkach włosowych [16]. Za teorią o podłożu autoimmunologicznym przemawiają odkrycia, że mieszków włosowych są w pewnym sensie „uprzywilejowane immunologicznie”, tzn. są chronione przed atakiem autoreaktywnych limfocytów T. Zmiany genetyczne w mieszkach włosowych prowadzące do zaniku „uprzywilejowania immunologicznego” mogą odgrywać decydującą rolę w patogenezie łysienia plackowatego [17].

Źródła literaturowe podkreślają duże znaczenie spontanicznego odrastania włosów, które może dotyczyć nawet 80% pacjentów. Jako metodę leczenia wymienia się paradoksalnie „brak leczenia”, a niektórzy praktycy twierdzą, że odsetek wyleczeń z zastosowaniem środków terapeutycznych jest równy ilości przypadków samoistnej remisji. Mniej optymistyczne doniesienia wskazują, że 34-50% pacjentów wyzdrowieje w ciągu jednego roku, natomiast u 14-25% chorych rozwijają się cięższe postaci, takie jak utrata wszystkich włosów na głowie (*alopecia totalis*) czy też utrata wszystkich włosów na głowie i na całym ciele (*alopecia universalis*), dla których z kolei pełne wyleczenie zdarza się stosunkowo rzadko (<10%) [15].

## Inne przyczyny wypadania włosów

Jak wspomniano wcześniej, do przyczyn łysienia wtórnego należy obecność choroby, która poza wypadaniem włosów może powodować zmiany ich gęstości, zabarwienia, grubości, struktury lub połysku. Do chorób ogólnoustrojowych mogących powodować nadmierne wypadanie włosów, a w późniejszym czasie łysienie, zalicza się zaburzenia hormonalne (np. nadczynność i niedoczynność tarczycy, niedoczynność przytarczyc), choroby zakaźne (związane z wysokością i czasem trwania gorączki), cukrzyca, niektóre choroby tkanki łącznej (np. toczeń), nowotwory narządów wewnętrznych oraz choroby owłosionej skóry głowy [18].

Ważną przyczyną wypadania włosów jest nieodpowiednia dieta. Niedobór białka i deficyt kaloryczny mogą być przyczyną zwolnionego wzrostu włosów oraz zmniejszenia grubości łodygi [5]. Jednym z mikroelementów pełniących istotne funkcje w patogenezie wypadania włosów jest cynk, który hamuje niekorzystne zmiany we włosach i przyspiesza ich odrastanie. U pacjentów z łysieniem plackowatym stwierdzono znamienne obniżenie poziomu cynku w osoczu, w szczególności u tych osób, u których choroba miała ciężki przebieg, trwała długo i była oporna na stosowane leczenie. Ostatnie doniesienia wskazują, że niedobory cynku występują także w innych postaciach łysienia, dlatego też powinien on być uzupełniany w celu polepszenia rokowania. Innym istotnym pierwiastkiem w patofizjologii wypadania włosów jest żelazo, choć jego rola nie została do końca poznana. Nie stwierdzono natomiast obniżenia w osoczu osób dotkniętych łysieniem poziomu miedzi i magnezu. Warto pamiętać także o witaminach, w tym o związku o udowodnionej funkcji w prawidłowym przebiegu procesów fizjologicznych we włosach – biotynie [19–22].

Wypadanie włosów może być ponadto efektem stresów, nerwic, palenia papierosów czy też przyjmowania niektórych leków, takich jak: cytostatyki (tzw. *alopecia cytostatica*), leki immunosupresyjne, retinoidy, środki przeciwzakrzepowe i obniżające poziom lipidów. Cytostatyki stanowią klasyczny przykład czynników wywołujących łysienie według mechanizmu anagenowego. Mieszki włosowe zawierające intensywnie dzielące się komórki macierzy włosów są szczególnie wrażliwe na tego typu związki. U kobiet obserwuje się również wzmożone wypadanie włosów po porodzie, po odstawieniu środków antykoncepcyjnych oraz w okresie menopauzy [18].

Kolejną przyczynę nadmiernego wypadania włosów stanowi uszkodzenie struktury łodygi włosa, co może być spowodowane czynnikami fizycznymi i chemicznymi wynikającymi z nieprawidłowej pielęgnacji. Najczęściej popełniane błędy to nadmierne, niewłaściwe czesanie i szczotkowanie włosów, trwała ondulacja, obcinanie włosów tępymi narzędziami, prostowanie ich, używanie suszarek, szczotek lub lokówek ze zbyt gorącym powietrzem, intensywne i zbyt długie działanie promieni słonecznych, rozjaśnianie i farbowanie włosów, kąpiel w słojej wodzie oraz drapanie lub pocieranie z powodu towarzyszących chorób skóry owłosionej głowy [5]. Stosowanymi w farbach do włosów związkami o udowodnionym negatywnym wpływie na włosy są m.in. nadtlenek wodoru i etanoloamina. W modelu zwierzęcym na myszach udowodniono ich udział w powodowaniu kontaktowego zapalenia skóry oraz wywoływaniu

cytotoksyczności, prowadzących do wypadania włosów u badanych zwierząt [23].

### Wybrane farmakologiczne i kosmetyczne metody terapii łysienia

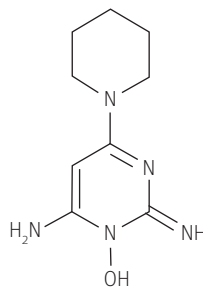
Skuteczność zastosowanej terapii oceniana jako zahamowanie wypadania lub odrastanie włosów w miejscach wyłysiałych zależy w dużej mierze od poprawnej diagnozy. Gdy łysienie stanowi efekt wtórny innej choroby, wyleczenie jej prowadzi zazwyczaj do odrastania włosów. Z uwagi na fakt, iż łysienie nie jest chorobą zagrażającą życiu, unika się stosowania ryzykownych metod terapeutycznych, w tym o niepotwierdzonej skuteczności. Z drugiej strony obecne metody terapeutyczne opierają się często na tradycyjnym zastosowaniu, a przeprowadzone próby kliniczne często nie dostarczają przekonujących i rzetelnych dowodów ich skuteczności. Autorzy zgodnie potwierdzają, że konieczne jest przeprowadzenie większej ilości badań klinicznych, aby właściwie ocenić poziom skuteczności obecnie stosowanych środków terapeutycznych. Aktualnie największej ilości danych dostarczają opisy pojedynczych przypadków lub prób na małych grupach pacjentów.

Pod względem molekularnym strategię terapeutyczne łysienia mogą obejmować:

- wydłużanie anagenu, opóźnianie pojawienia się katagenu;
- promowanie powstawania anagenu w telogenowych mieszkach włosowych;
- hamowanie egzogenu;
- zapobieganie miniaturyzacji mieszków włosowych [15, 24, 25].

### Minoksydyl

Minoksydyl został wprowadzony na rynek w latach 70. XX wieku jako doustny lek w nadciśnieniu tętniczym (**rycina 2**). Zauważonym wówczas efektem niepożądanym jego stosowania był nadmierny porost włosów. W terapii łysienia zaczęto wykorzystywać roztwory do użytku zewnętrznego, aby



Rycina 2. Wzór minoksydylu

z kolei uniknąć efektów ubocznych ze strony układu sercowo-naczyniowego.

Proponowany mechanizm działania minoksydylu polega na skracaniu telogenu poprzez inicjowanie wczesnego anagenu, a także wydłużeniu czasu trwania anagenu i zwiększaniu średnicy włosów. Badania wykazały, że aktywną postacią związku wpływającą na mieszki włosowe jest siarkowy metabolit powodujący otwieranie kanałów potasowych i zwiększający miejscowy przepływ krwi, choć dokładny mechanizm działania wciąż nie został poznany [26, 27].

Wskazaniem do stosowania minoksydylu w stężeniu 2% jest łysienie androgenowe u kobiet (jedyńy środek zatwierdzony przez amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków, Food and Drug Administration, FDA, w terapii kobiet od 18 r.ż.). W leczeniu łysienia androgenowego u mężczyzn (od 18 r.ż.) FDA zatwierdziła roztwory 2 do 5%. Niektóre badania wykazały, że minoksydyl w stężeniach 1 do 5% był skuteczny w terapii łysienia plackowatego, przy czym lepsze rezultaty osiągnęto przy mniejszym nasileniu objawów, a w przypadku *alopecia totalis* i *alopecia universalis* lek okazał się nieskuteczny.

Minoksydyl powinien być aplikowany wyłącznie na skórę, a nie na włosy, 2 razy dziennie po 1 ml płynu. Skuteczność terapii powinna być oceniana najwcześniej po 6 miesiącach stosowania leku. Do efektów ubocznych należą alergiczne kontaktowe zapalenie skóry, suchość, swędzenie, które nasilają się przy stosowaniu stężenia 5% [4, 12, 15].

### Finasteryd

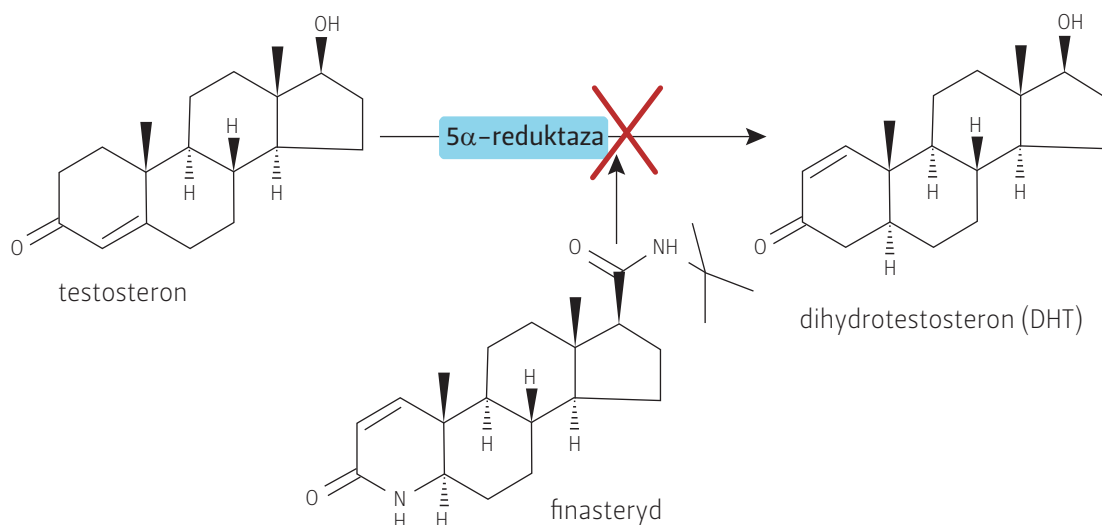
Finasteryd jest selektywnym inhibitorem  $5\alpha$ -reduktazy typu II (rycina 3). Efektem jego

stosowania jest wyraźne obniżenie poziomu dihydrotestosteronu, a zwiększenie stężenia testosteronu w mieszkach włosowych, zahamowanie wypadania włosów i przyspieszenie ich wzrostu, jednak terapia powinna trwać przez minimum rok. Optymalną dawką w terapii łysienia androgenowego u mężczyzn powyżej 18 r.ż. (zatwierdzoną przez FDA) jest 1 mg dziennie. W dawce 5 mg jest stosowany w terapii łagodnego rozrostu gruczołu krokowego. Głównymi działaniami niepożądanymi są impotencja, obniżenie libido, skórne reakcje alergiczne [26].

Badania kliniczne donoszą sprzeczne informacje na temat skuteczności finasterydu w łysieniu androgenowym u kobiet, część mówi o braku jego efektywności, inne informują, że w dawce 5 mg dziennie okazał się skuteczny u kobiet z podwyższonym i prawidłowym poziomem androgenów. Podobnie sprzeczne doniesienia dotyczą skuteczności terapii kobiet w wieku postmenopauzalnym. Jednocześnie warto podkreślić, że finasteryd jest względnie przeciwwskazany u kobiet planujących lub będących w ciąży (kategoria X), z uwagi na ryzyko zahamowania rozwoju męskich narządów płciowych u płodu [4, 12, 15].

### Dutasteryd

Dutasteryd jest nieselektywnym inhibitorem obu typów  $5\alpha$ -reduktazy, dlatego wyraźnie wpływa na poziom dihydrotestosteronu zarówno w mieszkach włosowych, jak i we krwi (rycina 4). W dawce 0,5 mg/dzień został zarejestrowany w terapii łagodnego rozrostu gruczołu krokowego. Badania kliniczne w terapii łysienia androgenowego w dawce 0,25 mg/dzień u mężczyzn zostały przerwane prawdopodobnie z uwagi na działania niepożądane,



Rycina 3. Schemat działania finasterydu

takie jak w przypadku finasterydu, jednak bardziej nasilone [26].

### Kortykosteroidy

Miejscowe kortykosteroidy (m.in. 0,25% deksymetazon, 0,05% propionian klobetazolu) należą do najczęściej stosowanych leków w terapii łysienia plackowatego, choć w badaniach klinicznych nie wykazano jednoznacznie silnych dowodów ich skuteczności. U niektórych pacjentów obserwowano lepsze efekty działania klobetazolu aplikowanego pod opatrunkiem okluzyjnym. Najczęstszym efektem niepożądanym terapii jest zapalenie mieszków włosowych.

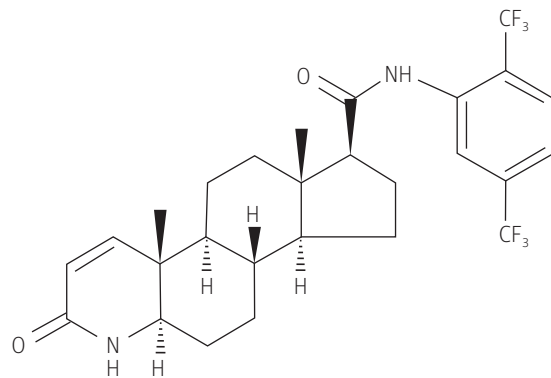
Kortykosteroidy mogą być również aplikowane jako wstrzyknięcia, choć ta droga podania charakteryzuje się jeszcze słabszymi dowodami klinicznymi swojej skuteczności. W niektórych opisanych przypadkach, wstrzyknięcia acetonidu triamcinolonu skutkowały odrastaniem włosów bezpośrednio w miejscach podania. Do efektów niepożądanych należy atrofia skóry w miejscu wstrzyknięć, która zazwyczaj ustępuje po kilku miesiącach.

Innym rodzajem terapii jest podanie systemowe kortykosteroidów. Literatura donosi o różnych schematach leczenia, np. doustny prednizolon w dawce 40 mg raz dziennie lub 300 mg raz na miesiąc, dożylny prednizolon w dawce 2 g dziennie, dożylny metyloprednizolon 250 mg dwa razy dziennie przez 3 dni, deksametazon 5 mg dwa razy dziennie. Z uwagi na znaczne zróżnicowanie sposobów dawkowania trudno obiektywnie ocenić skuteczność steroidów podawanych ogólnoustrojowo w terapii łysienia plackowatego [15, 28].

### Immunoterapia miejscowa

Immunoterapia miejscowa stosowana w leczeniu łysienia plackowatego wykorzystuje alergeny kontaktowe, takie jak: difenylocykloproponon (DPCP), 1-chloro-2,4-dinitrobenzen (DNCB) i ester dibutyłowy kwasu skwarowego (SADBE). Największe znaczenie w terapii ma DPCP. Dla DNCB wykazano działanie mutagenne w teście Ames, a SADBE jest niestabilny chemicznie.

Aplikacja roztworu difenylocyklopropononu na skórę głowy powoduje wystąpienie wyprysku kontaktowego. Substancję stosuje się 1 raz w tygodniu, a pierwsze odrosty można obserwować już po ok. 3 miesiącach. Całkowita remisja może wystąpić po 12–18 miesiącach. Doniesienia literaturowe wskazują, że u 90% pacjentów występuje znacząca poprawa, w tym u 60–70% pełne odrosty. Do działań niepożądanych zalicza się nasilony stan zapalny w miejscu podania oraz przebarwienia skórne. Sama aplikacja wymaga zachowania środków



Rycina 4. Wzór dutasterydu

ostrożności, należy unikać kontaktu ze zdrową skórą [15, 28, 29].

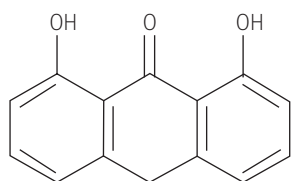
### Cyklosporyna

Immunosupresyjny lek – cyklosporyna – bywa stosowana w terapii łysienia plackowatego. Jej skuteczność pobudzania wzrostu włosów udowodniono w badaniach na zwierzętach, donoszą o niej również nieliczne badania kliniczne w małych grupach ochotników. Cyklosporyna musi być podawana doustnie, narażając pacjentów na występowanie niebezpiecznych działań niepożądanych (np. nefrotoksyczności). Wydaje się, że sama poprawa wyglądu nie stanowi dostatecznego uzasadnienia podejmowania tego typu terapii [15].

### Fototerapia: UV A + psoralen (PUVA)

O skuteczności terapii PUVA w łysieniu plackowatym donoszą liczne badania kliniczne, wśród których część posiadała uchybienia, takie jak: brak grupy kontrolnej, brak randomizacji i zaślepienia. Warianty leczenia obejmują doustny lub miejscowy psoralen razem z promieniowaniem UV A obejmującym miejsce zmienione lub całe ciało. Aby efekty utrzymywały się przez dłuższy czas, konieczne jest zazwyczaj częste powtarzanie terapii, co z kolei wiąże się z przyjmowaniem niebezpiecznie wysokich dawek promieniowania UV A. W terapii doustnej stosuje się 8-metoksypsoralen w dawce 0,6–0,7 mg/kg m.c. lub 5-metoksypsoralen w dawce 1,2–1,5 mg/kg m.c. 2 godziny przed naswietlaniem [15, 28].

Doniesienia literaturowe wskazują, że trzymiesięczna terapia PUVA z dodatkowym prednizolonem (20 mg/dzień przez 4 tygodnie, potem 5 mg/tydzień) pozwoliła na wyleczenie ciężkich postaci łysienia niebliznowaciejącego, obejmujących całą skórę głowy i/lub całe ciało [30]. Podobnie dobre rezultaty leczenia ciężkich postaci



Rycina 5. Wzór cygnoliny

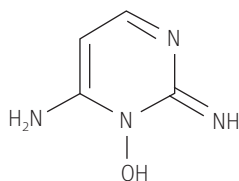
lysienia dała terapia roztworem psoralenu o stężeniu 1 mg/l, stosowanego za pomocą bawełnianego ręcznika owijanego na głowie w postaci turbanu przez 20 min, z następującym naświetlaniem promieniowaniem UV A oraz doustnym prednizolonem [24].

### Cygnolina

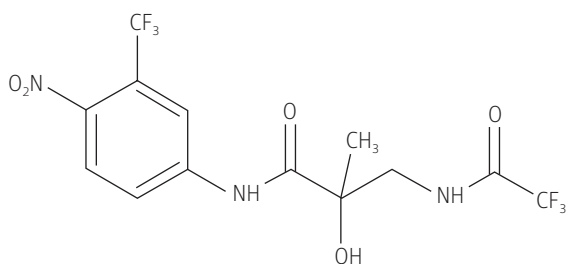
Cygnolina (ditanrol, antralina) po aplikacji na skórę powoduje działanie drażniące (rycina 5). Jest stosowana w terapii łysienia plackowatego, jednak jej skuteczność bywa często niezadowolająca. Opublikowane doniesienia wskazują, że musi ona być aplikowana często i w stosunkowo wysokich stężeniach. Wadą stosowania jest wywoływanie przebarwień skóry i włosów [15].

### Amineksyl

Amineksyl (*Aminexil*, *Kopexil*, *Diaminopyrimidine oxide*) jest składnikiem kosmetyków (rycina 6). Ze względu na swoją budowę chemiczną zaliczany jest to analogów minoksydyłu. Proponowanym mechanizmem działania amineksylu jest hamowanie włóknienia okolic mieszków włosowych i zwiększanie ich przeżywalności. Dlatego



Rycina 6. Wzór amineksylu



Rycina 7. Wzór fluridilu

też wskazaniem do jego stosowania jest zapobieganie wypadaniu włosów, nie stwierdzono natomiast wpływu na odrastanie włosów już utraconych [31].

### Fluridil

Fluridil jest niesteroidowym inhibitorem receptorów androgenowych występujących m.in. w mieszkach włosowych (rycina 7). Jest składnikiem kosmetyku stanowiącego 2% roztwór substancji czynnej w izopropanolu do stosowania zewnętrznego. Z uwagi na znaczną lipofilowość łatwo penetruje do sebum, docierając do miejsca działania, natomiast w środowisku wodnym ulega rozpadowi do nieaktywnych związków. Po aplikacji zewnętrznej nie wchłania się do krążenia ogólnego. Badany zarówno u kobiet, jak i u mężczyzn wykazał skuteczność w łysieniu androgenowym, a w szczególności zwiększenie ilości włosów w stadium anageny [31, 32].

### Inne metody terapii nadmiernego wypadania włosów

Literatura przedmiotu donosi o licznych innych metodach terapii nadmiernego wypadania włosów i łysienia, często traktowanych jako leczenie wspomagające. W łysieniu androgenowym u kobiet, przy stwierdzonym hiperandrogenizmie można stosować spironolakton w dawce 100 do 200 mg/dobę. W przypadku stosowania doustnych środków antykoncepcyjnych dobrze, gdy wybierany jest preparat zawierający antyandrogenne progesterony, np. drospirenon [15]. Inną substancją o działaniu antyandrogennym stosowanym w AGA u kobiet jest octan cyproteronu w dawce 100 mg/dzień 10 dni w miesiącu w wieku przedmenopauzalnym i 50 mg/dzień po menopauzie [27].

U niewielkiej grupy mężczyzn z łysieniem androgenowym skuteczny okazał się 2% ketokonazol w formie szamponu, stosowany codziennie przez dłuższy okres. Ten popularny lek przeciwgrzybiczy zalecany jest wspomagająco, szczególnie gdy łysieniu towarzyszą zaburzenia łojotokowe skóry głowy [26, 33].

W przypadku łysienia plackowatego zastosowanie sulfasalazyny, metotreksatu czy też groprinozyny jest oparte na opisach przypadków lub małych próbach klinicznych, często bez kontroli i niezaślepionych. Podobny poziom dowodów posiadają laseroterapia i aromaterapia [15].

Z uwagi na etiologię innym możliwym rodzajem terapii wspomagającej łysienie plackowate są leki antyhistaminowe, których skuteczność potwierdzono zarówno w badaniach w modelach zwierzęcych (ebastyna u myszy), jak i u ludzi. Udowodniono dodatni wpływ chlorowodoru feksofenadyny



w kontaktowej immunoterapii łysienia plackowatego w retrospektywnym badaniu 121 przypadków [24, 34]. Takrolimus, pochodna markolidowa, charakteryzuje się działaniem przeciwzapalnym poprzez hamowanie aktywacji limfocytów w wyniku inhibicji kalcyneury. W badaniach klinicznych wykazano jego skuteczność w leczeniu łysienia plackowatego porównywalną z terapią miejscowymi kortykosteroidami [35].

Pochodne kwasu nikotynowego: nikotynian oktylu, nikotynian mirystylu i nikotynian tokoferolu zalecane bywają w łysieniu androgenowym u kobiet z uwagi na zwiększanie przepływu krwi. Ekstraktowi z ruszczyka kolczastego (*Ruscus aculeatus*) przypisuje się działanie stymulujące produkcję czynnika wzrostu śródbłonka naczyniowego (VEGF) w brodawkach skórnych i zwiększanie przepływu krwi. Z kolei wyciąg z palmy sabalowej (*Sabal serrulata*) zawiera związki o aktywności inhibitorów 5 $\alpha$ -reduktazy [12, 31]. Ponadto w terapii łysienia znaczenie mogą mieć zabiegi kosmetyczne w postaci regeneracyjnych szamponów i odżywek, sztuczne włosy oraz peruki [27].

Wypadanie włosów, choć nie jest stanem zagrożającym życiu, bezsprzecznie stanowi istotny problem zdrowotny ze względu na czynniki psychospołeczne. Opisane w niniejszej pracy farmakologiczne i kosmetyczne metody leczenia łysienia, których stosowanie opiera się na silniejszych bądź słabszych dowodach uzyskanych w badaniach naukowych, są dalekie od ideału, a terapia przy ich pomocy często kończy się niepowodzeniem. Niemałe znaczenie ma również fakt, iż uzyskiwana poprawa kondycji włosów jest z reguły krótkotrwała i objawy powracają po zakończeniu terapii. Coraz większego znaczenia nabierają metody biotechnologiczne, w tym zastosowanie komórek macierzystych i terapii genowej, a także bioinżynieria mieszków włosowych, które z pewnością w przyszłości odegrają istotną rolę w terapii nadmiernego wypadania włosów. Rozwijają się także metody chirurgiczne, w tym możliwości przeszczepów włosów i leczenie laserem, których nie opisano w niniejszym opracowaniu. W dalszym ciągu nie odchodzi się jednak od badań substancji małowcząsteczkowych [24, 36].

Znalezienie skutecznego sposobu zapobiegania i terapii łysienia wciąż stanowi wyzwanie przyszłości.

Otrzymano: 2014.01.22 · Zaakceptowano: 2014.01.27

## Piśmiennictwo

- Harrison S., Bergfeld W.: Diffuse hair loss: its triggers and management. *Cleve. Clin. J. Med.* 2009, 76(6): 361–367.
- Sobstyl M., Tkaczuk-Włach J., Jakiel G.: Diagnostyka hormonalna łysienia kobiet. *Przegląd Menopauzalny.* 2010, 1: 52–55.
- Braun-Falco O., Plewig G., Wolff H. H., Burgdorf W. H. C.: *Dermatologia.* T2, Lublin: Czelej, 2004: 1069–1071.
- Mounsey A. L., Reed S. W.: Diagnosing and treating hair loss. *Am. Fam. Physician.* 2009, 80(4): 356–362.
- Szepietowski J., Reich A.: *Dermatologia – co nowego?* T1, Wrocław: Cornetis, 2008: 187–192.
- Olsen E. A., Messenger A. G., Shapiro J.: Evaluation and treatment of male and female pattern hair loss. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2005, 52(2): 301–311.
- Maj J., Rakowska A., Górska B., Rudnicka L.: Choroby włosów. Część II. Łysienie androgenowe. *Essen Med.*, 2007, 7: 31–34.
- Banka N., Bunagen K., Shapiro J.: Pattern hair loss in men: Diagnosis and medical treatment. *Dermatol. Clin.* 2013, 31(1): 129–140.
- Walkowiak H.: Zastosowanie finasterydu w leczeniu łysienia androgenowego męskiego. *Post. Dermatol. Alergol.* 2007, XXIV, 3: 133–139.
- Atanaskova Mesinkovska N., Bergfeld W. F.: Hair: what is new in diagnosis and management? Female pattern hair loss update: diagnosis and treatment. *Dermatol. Clin.* 2013, 31(1): 119–127.
- Kazimierzczak M., Bielecka-Grzela S., Klimowicz A.: Łysienie androgenowe u kobiet jako problem estetyczny i psychologiczny. *Annales Academiae Medicae Stetinensis. Rocznik Pomorskiej Akademii Medycznej w Szczecinie*, 2008, 54: 126–129.
- van Zureen E. J., Fedorowicz Z., Carter B.: Evidence-based treatments for female pattern hair loss: a summary of a Cochrane systematic review. *Br. J. Dermatol.* 2012, 167(5): 995–1010.
- Yazdabadi A., Magee J., Harrison S.: The Ludwig pattern of androgenetic alopecia is due to a hierarchy of androgen sensitivity within follicular units that leads to selective miniaturization and reduction in the number of terminal hairs per follicular unit. *Br. J. Dermatol.* 2008, 159(6): 1300–1302.
- Sinclair R., Jolley D., Mallari R., Magee J.: The reliability of horizontally sectioned scalp biopsies in the diagnosis of chronic diffuse telogen hair loss in women. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2004, 51(2): 189–199.
- Messenger A. G., McKillop J., Farrant P., McDonagh A. J., Sladden M.: British Association of Dermatologists' guidelines for the management of alopecia areata. *Br. J. Dermatol.* 2012, 166(5): 916–926.
- Petukhova L., Duvic M., Hordinsky M., Norris D., Price V., Shimomura Y., Kim H., Singh P., Lee A., Chen W. V., Meyer K. C., Paus R., Jahoda C. A. B., Amos C. I., Gregersen P. K., Christian A. M.: Genome-wide association study in alopecia areata implicates both innate and adaptive immunity. *Nature.* 2010, 466(7302): 113–117.
- Kang H., Wu W. Y., Lo B. K., Yu M., Leung G., Shapiro J., McElwee K. J.: Hair follicles from alopecia areata patients exhibit alterations in immune privilege-associated gene expression in advance of hair loss. *J. Invest. Dermatol.* 2010, 130(11): 2677–2680.
- Brzezińska-Wcisło L.: Łysienia związane z chorobami ustroju. *Przew. Lek.*, 2008, 5: 97–98.
- Plonka P. M., Handjiski B., Popik M., Michalczyk D., Paus R.: Zinc as an ambivalent but potent modulator of murine hair growth *in vivo* – preliminary observations. *Exp. Dermatol.* 2005, 14(11): 844–853.
- Bhat Y. J., Manzoor S., Khan A. R., Qayoom S.: Trace element levels in alopecia areata. *Indian J. Dermatol. Venereol. Leprol.* 2009, 75(1): 29–31.
- Kil M. S., Kim C. W., Kim S. S.: Analysis of serum zinc and copper concentrations in hair loss. *Ann. Dermatol.* 2013, 25(4): 405–409.
- Park S. Y., Na S. Y., Kim J. H., Cho S., Lee J. H.: Iron plays a certain role in patterned hair loss. *J. Korean Med. Sci.* 2013, 28(6): 934–938.
- Seo J. A., Bae I. H., Jang W. H., Kim J. H., Bak S. Y., Han S. H., Park Y. H., Lim K. M.: Hydrogen peroxide and monoethanolamine are the key causative ingredients for hair dye-induced dermatitis and hair loss. *J. Dermatol. Sci.* 2012, 66(1): 12–19.
- Ohshima M.: Management of hair loss diseases. *Dermatol. Sinica.* 2010, 28: 139–145.
- Paus R.: Therapeutic strategies for treating hair loss. *Drug Discov. Today.* 2006, 3(1): 101–110.
- Rogers N. E., Avram M. R.: Medical treatments for male and female pattern hair loss. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2008, 59: 547–566.
- Sinclair R., Patel M., Dawson Jr T. L., Yazdabadi A., Yip L., Perez A., Rufaut N. W.: Hair loss in women: medical and cosmetic approaches to increase scalp hair fullness. *Br. J. Dermatol.* 2011, 165(Suppl.3): 12–18.
- Langner A., Ambroziak M.: Łysienie plackowate – etiopatogeneza i leczenie. *Przew. Lek.* 2004, 6: 78–82.
- Aghaei S.: Topical immunotherapy of severe alopecia areata with diphenylcyclopropenone (DPCP): experience in an Iranian population. *BMC Dermatol.* 2005, 5: 6.
- Ito T., Aoshima M., Ito N., Uchiyama I., Sakamoto K., Kawamura T., Yagi H., Hashizume H., Takigawa M.: Combination therapy with oral PUVA and corticosteroid for recalcitrant alopecia areata. *Arch. Dermatol. Res.* 2009, 301(5): 373–380.

31. Kučerová R., Bienová M., Novotný R., Fiurášková M., Hajdúch M., Sovak M.: Current therapies of female androgenetic alopecia and use of fluridil, a novel topical antiandrogen. *Scripta Medica (Brno)*. 2006, 79(1): 35–48.
32. Sovak M., Seligson A. L., Kucerova R., Bienova M., Hajduch M., Bucek M.: Fluridil, a rationally designed topical agent for androgenetic alopecia: first clinical experience. *Dermatol. Surg.* 2002, 28(8): 678–685.
33. Inui S., Itami S.: Reversal of androgenetic alopecia by topical ketoconazole: Relevance of antiandrogenic activity. *J. Dermatol. Sci.* 2007, 45(1): 66–68.
34. Inui S., Nakajima T., Toda N., Itami S.: Fexofenadine hydrochloride enhances the efficacy of contact immunotherapy for extensive alopecia areata: retrospective analysis of 121 cases. *J. Dermatol.* 2009, 36(6): 323–327.
35. Rodriguez-Cerdeira C., Sanchez-Blanco E., Molares-Vila A.: Clinical application of development of nonantibiotic macrolides that correct inflammation driven immune dysfunction in inflammatory skin diseases. *Mediators Inflamm.* 2012: 563709.
36. Parker M. A.: Biotechnology in the treatment of sensorineural hearing loss: foundations and future of hair cell regeneration. *J. Speech. Lang. Hear. Res.* 2011, 54(6): 1709–1731.