



farmacja polska

TOM 70 · NR 7
ROK 2014
ISSN 0014-8261

czasopismo Polskiego Towarzystwa Farmaceutycznego

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

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

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

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

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

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

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

INDEX COPERNICUS
INTERNATIONAL

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

WSZELKIE PRAWA ZASTRZEŻONE

KOMITET REDAKCYJNY

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

REDAKCJA

Redaktor naczelny: dr Bożena Karolewicz

Redaktor techniczny: Joanna Czarnecka

Korekta: Izabela Pranga

ADRES REDAKCJI

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

WYDAWCA

Polskie Towarzystwo Farmaceutyczne

Dział Wydawnictw – Redaktor prowadzący: Hanna Plata

00-238 Warszawa, ul. Długa 16

tel./faks 22 635 84 43

tel. 22 831 02 41 w. 15

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

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

Adres dla autorów: redakcja@ptfarm.pl

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

ISSN 0014-8261

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

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

Nakład: 5000 egz.

Printed on acid-free paper.



Spis treści

- 353 OPIEKA FARMACEUTYCZNA** · Stosunki zawodowe między farmaceutą (aptekarzem) a lekarzem
Anna Piecuch, Magdalena Makarewicz-Wujec, Małgorzata Kozłowska-Wojciechowska
- 363 ASPEKTY ZDROWOTNE** · Cynk – pierwiastek zdrowia
Maria Szcześniak, Bożena Grimling, Jan Meler
- 367 HISTORIA FARMACJI** · Lekarstwo na zaćmę Aglajasa z Bizancjum
Konrad Tadańczyk, Krzysztof Tomasz Witczak
- 371 WYDARZENIA** · O wystawach obrazów mgr farm. Doroty Krystyny Pastok-Chomickiej w Muzeum Farmacji w Poznaniu i w Bielsku-Białej (na XXIII Sympozjum Historii Farmacji) – „KWIATY POLSKIE”
Jan Majewski

Farmacja po dyplomie

- 373 TERAPIA I LEKI** · Farmaceutyki – pomoc czy zagrożenie dla kobiet w ciąży?
Bartłomiej Niżnik, Karolina Gawel, Beata Stanisł
- 385 TERAPIA I LEKI** · Poszukiwanie nowych opcji terapeutycznych w zwalczaniu opornych zakażeń bakteryjnych
Tadeusz Głąbski, Dorota Rusek-Atkinson, Jerzy Mikołajczyk
- 395 FARMACJA KLINICZNA** · Farmaceuta kliniczny – odpowiedź na zmieniające się potrzeby społeczne
Anna Piecuch, Małgorzata Kozłowska-Wojciechowska, Edyta Jaszewska, Magdalena Makarewicz-Wujec
- 400 TECHNOLOGIA POSTACI LEKU** · Przegląd wybranych zastosowań poloksameru 407 w technologii farmaceutycznej i medycynie
Tomasz Osmałek, Anna Froelich, Marcin Kapela

Table of Contents

- 353 PHARMACEUTICAL CARE** · Pharmacist-physician relationships
Anna Piecuch, Magdalena Makarewicz-Wujec, Małgorzata Kozłowska-Wojciechowska
- 363 THERAPEUTIC ASPECTS** · Zinc – element of health
Maria Szcześniak, Bożena Grimling, Jan Meler
- 367 HISTORY OF PHARMACY** · Aglaias of Byzantium and his medicine for cataract
Konrad Tadańczyk, Krzysztof Tomasz Witczak
- 371 EVENTS** · About exhibitions of paintings of Master of Pharmacy Dorothy Christine Pastok-Chomiccki in Pharmacy Museum in Poznan and in Bielsko-Biala (XXIII Symposium on the History of Pharmacy) – „FLOWERS POLISH”
Jan Majewski

Postgraduate pharmacy

- 373 THERAPY AND DRUG** · Pharmaceuticals – help or threat to pregnant women?
Bartłomiej Niżnik, Karolina Gawel, Beata Stanisł
- 385 THERAPY AND DRUG** · Searching for new therapeutic options for treatment of resistant bacterial infections
Tadeusz Głąbski, Dorota Rusek-Atkinson, Jerzy Mikołajczyk
- 395 CLINICAL PHARMACY** · Clinical pharmacist – a response to changing social need
Anna Piecuch, Małgorzata Kozłowska-Wojciechowska, Edyta Jaszewska, Magdalena Makarewicz-Wujec
- 400 DRUG FORM TECHNOLOGY** · Application of poloxamer 407 in pharmaceutical technology and medicine – a review
Tomasz Osmałek, Anna Froelich, Marcin Kapela

Stosunki zawodowe między farmaceutą (aptekarzem) a lekarzem

Anna Piecuch, Magdalena Makarewicz-Wujec, Małgorzata Kozłowska-Wojciechowska

Adres do korespondencji: Anna Piecuch, Zakład Farmacji Klinicznej i Opieki Farmaceutycznej, Warszawski Uniwersytet Medyczny, ul. Banacha 1, e-mail: anna.piecuch@wum.edu.pl

Wstęp

Aktywizacja farmaceutów i ich głębsze zaangażowanie w opiekę nad pacjentem realizuje się poprzez przeorientowanie tradycyjnej farmacji w kierunku farmacji klinicznej [1]. W dziedzinę farmacji klinicznej wpisuje się filozofia opieki farmaceutycznej, która zakłada ukierunkowanie praktyki zawodowej aptekarza na indywidualnego pacjenta i nawiązanie współpracy międzyzawodowej z lekarzami oraz innymi specjalistami do spraw zdrowia [2].¹

W praktyce opieka farmaceutyczna wdrażana jest poprzez świadczenie konkretnych farmaceutycznych usług kognitywnych (*cognitive pharmaceutical services*, CPS). Kognitywne usługi farmaceutyczne definiowane są jako „usługi zawodowe udzielane przez farmaceutów, posługujących się swoją wiedzą i umiejętnościami w celu odegrania czynnej roli we wspieraniu zdrowia pacjenta poprzez skuteczne interakcje zarówno z pacjentami jak i przedstawicielami innych zawodów medycznych” [3].

W USA od 2006 r. wdrażane są usługi zarządzania farmakoterapią (*medication therapy management*, MTM), które stanowią strategię wcielania w życie filozofii opieki farmaceutycznej [4]. Według definicji, MTM to „pojedyncza usługa albo grupa usług, służących optymalizacji wyników terapeutycznych u indywidualnego pacjenta. Usługi zarządzania farmakoterapią są niezależne od procesu wydawania leków, ale mogą zachodzić z nim jednocześnie” [5]. Aby osiągnąć założone cele, MTM wykorzystuje takie narzędzia, jak: konsultowanie pacjentów,

Pharmacist–physician relationships · The success of pharmaceutical care depends upon the quality of mutual relationships between pharmacists and physicians. This paper defines various forms of relations and mentions theoretical models. It also gives four examples of formalised interprofessional collaboration, functioning in USA, Australia, the Netherlands and Switzerland. In Poland pharmacists and physicians do not cooperate with each other in the strict sense. Their relationships exist at the level of isolation – pharmacies and outpatient clinics are characterised by geographical separation, their roles are traditional and separated, it is a doctor that predominates, while a pharmacist does not provide pharmaceutical care and is not involved in care over patients. Communication with physicians is one-sided and concerns formal questions only rather than substantial non-conformities. Therefore efforts should be made to create conditions that favour interprofessional collaboration and to support construction of a healthcare system culture that will strengthen the expectations towards collaboration and practising thereof.

Keywords: pharmacists, physicians, clinical pharmacy, interprofessional relationships, pharmaceutical care.

© Farm Pol, 2014, 70(7): 353–362

wywiad motywujący, przegląd leków, edukacja pacjentów oraz współpraca międzyzawodowa [4]. Wymagane jest dokumentowanie wszelkich planowanych i podejmowanych działań oraz systematyczne monitorowanie i weryfikowanie efektów tych działań [4]. Wdrażanie usług zarządzania farmakoterapią jest stymulowane poprzez szkolenia farmaceutów i wzmacnianie ich kompetencji zawodowych, zwiększanie liczby farmaceutów oraz zmiany w organizacji pracy aptek [6]. Mimo że usługi świadczone w ramach

¹ W niniejszej pracy używamy sformułowania „specjaliści do spraw zdrowia” (Załącznik do Rozporządzenia Ministra Pracy i Polityki Społecznej z dnia 27 kwietnia 2010 r. W sprawie klasyfikacji zawodów i specjalności na potrzeby rynku pracy i zakresu jej stosowania (Dz.U. nr 82, poz.537), zmienił rozporządzeniem ministra pracy i polityki społecznej z dnia 12 listopada 2012 r. (Dz.U. poz. 1268)). Pojęcie „specjaliści do spraw zdrowia” jest szersze niż „zawody medyczne” zdefiniowane w art. 2a ust. 2 Ustawy z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2008 nr 45, poz. 271 z późn. zm.).

MTM są refundowane, to jednak wydaje się, że nakłady środków i pracy inwestowane przez farmaceutów i apteki nie znajdują adekwatnego pokrycia w mechanizmach finansowania tych usług [6]. Najważniejsze czynniki motywujące apteki do świadczenia usług MTM obejmują poczucie powinności świadczenia takich usług oraz chęć zaspokojenia potrzeb zdrowotnych pacjentów [6]. Świadczenie tych usług przekłada się na zwiększenie satysfakcji zawodowej farmaceutów, zwiększenie satysfakcji pacjentów oraz poprawę jakości opieki i osiąganych wyników klinicznych [6].

Innym przykładem wcielania w życie filozofii opieki farmaceutycznej jest australijski model podejmowania interwencji klinicznych przez farmaceutę. Farmaceuta, który zidentyfikuje rzeczywisty lub potencjalny problem lekowy, zobowiązany jest podjąć interwencję kliniczną. Interwencja kliniczna definiowana jest jako „każda czynność fachowa farmaceuty ukierunkowana na poprawę prawidłowego stosowania leków (*quality use of medicines*, QUM) i skutkująca zaleceniem zmiany farmakoterapii pacjenta, sposobu podania lub zachowania związanego z przyjmowaniem leku”. Farmaceuta ma obowiązek dokumentowania zidentyfikowanych problemów lekowych oraz podejmowanych w związku z nimi interwencji klinicznych, a także monitorowania efektu zalecanych działań oraz regularnego przeglądu podejmowanych interwencji klinicznych (po to, aby zidentyfikować ewentualne trendy i podejmować działania w celu zminimalizowania potencjalnych problemów lekowych) [7].

W latach 2008–2009 Europejska Dyrekcja ds. Jakości Produktów Leczniczych i Opieki Zdrowotnej (*European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare*, EDQM) przeprowadziła badanie na temat opieki farmaceutycznej [8]. Respondentami były europejskie ministerstwa zdrowia (lub inne odpowiednie agendy i podmioty rządowe), krajowe izby aptekarskie, lekarskie, pielęgniarskie oraz organizacje pacjentów. We wnioskach z badania EDQM zaleca m.in. wzmacnianie społecznego rozumienia pojęcia opieki farmaceutycznej i unikanie innych terminów, takich jak zarządzanie lekami. Zaleca również podejmowanie działań mających na celu wzmacnianie zaangażowania pacjentów w proces

opieki oraz wzmacnianie współpracy międzyzawodowej, a także dążenie do ujednoczenia sposobów dokumentowania opieki farmaceutycznej w Europie [8].

Współpraca a współdziałanie

Współcześnie dąży się do zacieśniania współpracy między członkami zespołu sprawującego opiekę nad pacjentem [9]. Koncepcja opieki farmaceutycznej wymusza współpracę opartą na względnie trwałych relacjach międzyzawodowych [10]. Coluccio i Maguire zdefiniowali współpracę międzyzawodową jako „proces wzajemnego komunikowania się i wspólnego podejmowania decyzji mający na celu zaspokojenie potrzeb pacjenta w obszarze dobrostanu i choroby² z poszanowaniem unikalnych przymiotów i umiejętności każdego ze specjalistów” [11]. Według Międzynarodowej Federacji Farmaceutycznej (*Fédération Internationale Pharmaceutique*, FIP) oraz Światowej Organizacji Zdrowia (*World Health Organization*, WHO) relacje farmaceutów z innymi specjalistami opiekującymi się pacjentem, szczególnie z lekarzami, „muszą być zawiązywane na zasadzie partnerskiego współdziałania, opartego na wzajemnej pewności i zaufaniu w każdym aspekcie farmakoterapii” [12]. W 1999 r. Chen pisał wręcz o potrzebie budowania takiej kultury w obrębie systemu ochrony zdrowia, która będzie podsycala oczekiwania względem współpracy i jej praktykowanie, szczególnie między farmaceutami i lekarzami [13].

Ścisłe relacje farmaceutów i lekarzy oraz podejmowane przez nich działania na rzecz wspólnego celu opisywane są zwykle za pomocą dwóch określeń – współpracy bądź współdziałania (kooperacji). Są to pojęcia bliskoznaczne i bywają stosowane zamiennie, jednak w omawianym kontekście nie są one tożsame [14, 15]. Wydaje się, że „współdziałanie” zakłada większą jedynomyślność między partnerami, natomiast „współpraca” uznaje pewien naturalny konflikt występujący w stosunkach zawodowych lekarzy i farmaceutów [16].

Obecnie, zwłaszcza w krajach anglosaskich, relacje między farmaceutą a lekarzem stają się coraz bardziej sformalizowane i dążą do integracji, czyli dostosowywania i scalenia działań i zachowań partnerów relacji na rzecz wspólnego celu.³

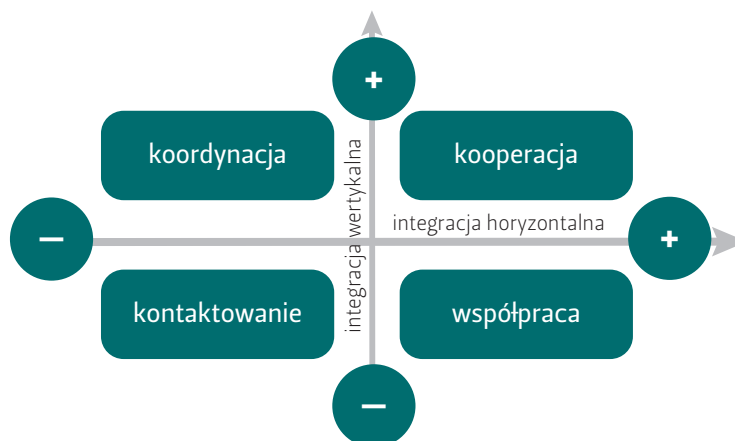
² W definicji tej użyte zostało słowo „illness” (choroba), akcentujące osobistą percepcję choroby. Percepcja ta jest wysoce uwarunkowana czynnikami społeczno-kulturowymi. W języku angielskim funkcjonują jeszcze dwa terminy oznaczające chorobę – „disease” oraz „sickness”. „Disease” odwołuje się do biomedycznych aspektów choroby, natomiast w terminie „sickness” choroba rozumiana jest jako pewien stan społeczny.

³ W Polsce pacjenci mają prawo wyboru lekarza, pielęgniarki i położnej podstawowej opieki zdrowotnej (nie częściej niż dwa razy w roku) (art. 28. ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych. Tekst jednolity Dz.U. 2008 nr 164, poz. 1027 z późn. zm.), prawo wyboru świadczeniodawcy udzielającego ambulatoryjnych świadczeń specjalistycznych (art. 29), prawo wyboru szpitala (art. 30) oraz prawo wyboru lekarza dentystry (art. 31. ust. 1). Prawo pacjenta dotyczy wyboru spośród tych świadczeniodawców, którzy zawarli umowy o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej. Prawo pacjentów do swobodnego wyboru świadczeniodawców oraz do swobodnego wyboru apteki utrudnia integrację opieki zdrowotnej, a nawet może ją uniemożliwiać.

Według Axelssona i Axelsson integracja może przebiegać w wymiarze wertykalnym (między organizacjami lub jednostkami organizacyjnymi zajmującymi różne pozycje w strukturze hierarchicznej) i horyzontalnym (między organizacjami lub jednostkami organizacyjnymi mającymi równy status lub zajmującymi te same pozycje w strukturze hierarchicznej) [15]. Zgodnie z przyjętym przez nich podziałem (rycina 1) integracja może przybierać formę:

- współpracy (*collaboration*) – osiągniętej poprzez dobrowolne i wzajemne porozumienia;
- koordynacji (*coordination*) – czyli integracji osiągniętej na poziomie struktur kierowniczych i wdrażanej na niższych szczeblach, np. poprzez mechanizmy kontroli i nadzoru;
- współdziałania (*cooperation*) – kooperacja zakłada istnienie wspólnych struktur kierowniczych, jednak charakteryzuje się też dobrowolnymi i wzajemnymi porozumieniami między bezpośrednimi uczestnikami relacji;
- kontraktowania (*contracting*) – w tym wypadku trudno mówić o integracji, gdyż między uczestnikami relacji może występować wzajemna rywalizacja, prowadząca do wypracowania wspólnych ustaleń usankcjonowanych zawarciem formalnej umowy [15].

Stosunki społeczne mogą mieć charakter współpracy lub kooperacji, gdy cele osób pozostających w stosunku społecznym są wspólne lub od siebie zależne, oraz charakter konfliktu, gdy cele są sprzeczne [17]. Stosunki zawodowe pomiędzy lekarzami i farmaceutami mogą cechować się napięciem [18]. W badaniach eksperymentalnych nad współpracą i rywalizacją zaobserwowano, że jeśli dwie grupy są ze sobą skonfliktowane i zarysowuje się między silny podział na linii „my-oni”, wówczas przywrócenie współpracy możliwe jest tylko poprzez wdrożenie strategii celów nadrzędnych. Początkowo skonfliktowane grupy zmuszone są do współpracy na rzecz wspólnego celu, ważnego dla obu stron, a następnie współpraca eskalowana jest na inne aktywności, prowadząc do wyciszenia konfliktu [17]. Celem nadrzędnym, który jest wspólny dla lekarzy i farmaceutów, jest zdrowie i dobro pacjenta [19].



Rycina 1. Pojęciowy model różnych form integracji międzyzawodowej
 Źródło: Opracowano na podstawie Axelsson R. and Axelsson SB.: Integration and collaboration in public health – a conceptual framework, Int J Health Plann Manage 2006, 21 (1): 80.

Teoretyczne modele relacji na linii farmaceuta–lekarz

Istnieje szereg modeli teoretycznych opisujących relacje międzyzawodowe w systemie ochrony zdrowia, w tym relacje między farmaceutami i lekarzami [13, 16, 20–22, 27].

Armitage wyróżnił pięć stopni współpracy w opiece zdrowotnej (tabela 1). Zgodnie z przyjętą przez niego systematyką – na najniższym poziomie współpracy uczestnicy relacji są odizolowani od siebie i zasadniczo nie wchodzi w bezpośrednie interakcje. Na najwyższym poziomie – praca wszystkich członków zespołu jest w pełni zintegrowana [20].

Hudson i wsp. zaproponowali podobny model, konkludując, że „efektywna współpraca międzyzawodowa stanowi pochodną lokalnych powiązań tworzonych na gruncie współdziałania, zaufania i wzajemnego szacunku” [21]. Model ten odwołuje się do poziomu zaufania oraz poziomu integracji. Zakłada on cztery etapy na kontinuum współpracy: pierwszym jest izolacja, która wiąże się z najmniejszym poziomem zaufania i wzajemnego dostosowania, następnie przechodzi ona w komunikację, dalej we współpracę,

Tabela 1. Systematyka współpracy w ochronie zdrowia według Armitage’a

1. Izolacja	2. Spotkania	3. Komunikacja	4. Współpraca międzyludzka	5. Współpraca na poziomie instytucjonalnym
Uczestnicy nigdy się nie spotykają, nie rozmawiają lub nie wymieniają pisemnych komunikatów.	Uczestnicy kontaktują się lub korespondują ze sobą, ale nie interagują w pełnym tego słowa znaczeniu.	Kontakty lub korespondencja zawiera wymianę informacji.	Partnerzy współdziałają ze sobą na zasadzie porozumień międzyludzkich.	Praca wszystkich członków jest w pełni zintegrowana.

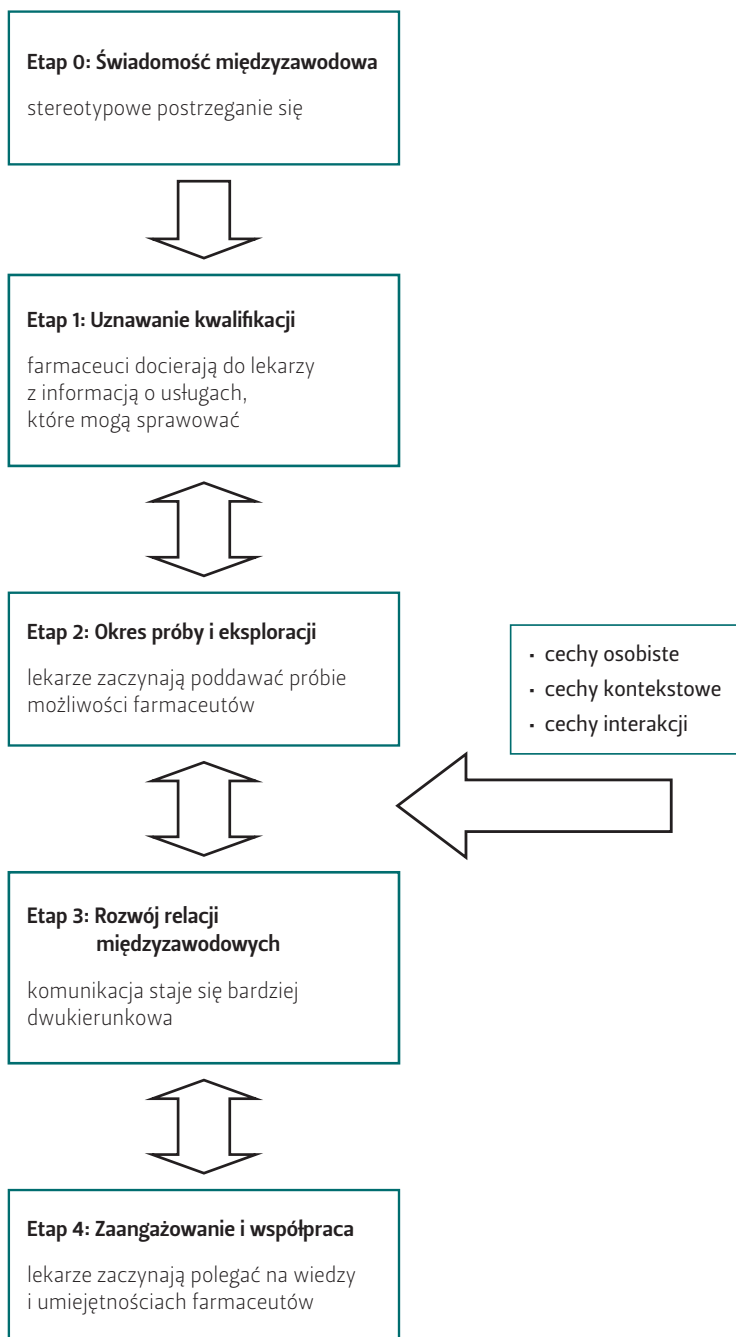
Źródło: Armitage P.: Joint working in primary health care, Nurs Times 1983, 79(43): 76.

aż do osiągnięcia najwyższego stopnia zaufania i pełnej integracji.

McDonough i Doucette opracowali najbardziej znany model opisujący relacje między lekarzami i farmaceutami [27]. Ich model opisuje relacje zawodowe oparte na wzajemnej współpracy (*collaborative working relationships*, CWR) i nakreśla ramy teoretyczne, które mogą

pomóc farmaceutom rozwijać zawodowe relacje z lekarzami. Według Doucette'a i McDonougha: „zanim farmaceuci będą mogli czerpać korzyści ze skoordynowanych programów o współpracy między aptekami a przychodniami (*collaborative practice agreements*, CPAs), muszą najpierw stworzyć silniejsze relacje zawodowe z lekarzami” [22]. Zaproponowany przez nich model zakłada kształtowanie się CWR na przestrzeni pięciu etapów (**rycina 2**).

Na etapie zerowym ewentualne interakcje występują sporadycznie i mają charakter jednorazowy. Przykłady takich interakcji obejmują kontakt w celu zweryfikowania treści recepty, informowanie lekarza o działaniach niepożądanych czy problemach lekowych zidentyfikowanych przy wydawaniu leku. Interakcje te nie mają na celu zbudowania relacji ani wdrożenia nowych strategii poprawy procesu opieki nad pacjentem. Na etapie pierwszym próby nawiązania relacji są inicjowane przez farmaceutę, który przykładowo może prosić lekarza o informowanie pacjentów o nowej usłudze farmaceutycznej. Etap ten jest niezbędny dla farmaceutów, ale nie dla lekarzy, którzy mogą nawet nie dostrzeżać wartości usługi proponowanej przez farmaceutów ani wartości samej relacji. Na etapie drugim lekarz rozważa potencjalne ryzyko i korzyści wynikające z podjęcia współpracy oraz ocenia umiejętności i kompetencje farmaceuty. Na etapie trzecim lekarz docenia już wkład farmaceuty w opiekę nad pacjentem. Komunikacja jest dwustronna i obaj uczestnicy relacji stają się partnerami, którzy wymieniają się istotnymi informacjami. Wraz z rosnącym zaufaniem do działań, farmaceuta otrzymuje coraz większą odpowiedzialność, np. możliwość korekty dawkowania. Ostatni etap zakłada coraz liczniejsze angażowanie się lekarzy we współpracę i zawiązywanie się trwałych i długoterminowych relacji międzyzawodowych. Konsekwencją jest powstawanie sformalizowanych CPAs [27]. Postęp w kształtowaniu się relacji uzależniony jest od szeregu czynników. Do istotnych cech charakteryzujących indywidualnych lekarzy i farmaceutów należą: wiek, cechy osobowości (ekstrawersja i introwersja) oraz dotychczasowe doświadczenie we współpracy międzyzawodowej z innymi specjalistami. Wśród cech wynikających z kontekstu relacji można wymienić: rodzaj przychodni, odległość między przychodnią a apteką, natężenie interakcji oraz czynniki organizacyjne czy systemowe (np. współpracę międzyzawodową może być łatwiej zawiązać w przypadku apteki zlokalizowanej na terenie przychodni) [27]. Do cech determinujących interakcje, które są najsilniejszymi predyktorami zawiązania się współpracy,



Rycina 2. Model rozwoju relacji zawodowych opartych na wzajemnej współpracy (CWR)

Źródło: Opracowano na podstawie: McDonough R, Doucette W.: Dynamics of pharmaceutical care: Developing collaborative working relationships between pharmacists and physicians, JAPhA 2001, 41(5): 685.

Tabela 2. Pojęciowy model współpracy lekarzy i farmaceutów według Bradleya i wsp.

	Poziom 1. Izolacja	Poziom 2. Komunikacja	Poziom 3. Współpraca
Lokalizacja	separacja geograficzna	zwykle separacja geograficzna, jednak z pewnymi wyjątkami	zlokalizowane w jednym miejscu lub blisko siebie
Świadczenie usług	apteka nie świadczy dodatkowych usług poza wydawaniem leków lub świadczy je w bardzo ograniczonym zakresie	apteka świadczy dodatkowe usługi – wzmożony kontakt może spowodować poprawę lub pogorszenie relacji	apteka prowadzi zaawansowane usługi – współpraca może skutkować sformalizowaniem i zacieśnieniem relacji
Zaufanie	lekarze mają niewielkie zaufanie do farmaceuty, szczególnie biorąc pod uwagę biznesowy aspekt działalności apteki	pewne zaufanie mogło zostać zbudowane w toku dotychczasowych kontaktów, jeśli farmaceuta wykazał w nich, że jest godny zaufania; brak zaufania lekarzy odnosi się do szczególnych typów farmaceutów	wzajemne zaufanie zostało zbudowane w czasie wcześniejszych kontaktów; lekarz, który ma dobre doświadczenia z farmaceutami, jest skłonny obdarzyć farmaceutów większym zaufaniem
„Znajomość” siebie nawzajem	lekarze i farmaceuci nie mają poczucia, że znają się nawzajem	lekarze mogą uważać, że znają niektórych farmaceutów z okolicy	zarówno lekarze, jak i farmaceuci uważają, że znają się nawzajem
Komunikacja	ograniczona, zwykle jednokierunkowa (inicjowana przez farmaceutę)	umiarkowana, raczej jednokierunkowa (inicjowana przez farmaceutę); ograniczona komunikacja może być postrzegana jako pożądana, gdyż wskazuje na niewielką liczbę pojawiających się problemów	normą jest regularna komunikacja dwukierunkowa; zarówno lekarze, jak i farmaceuci czują się swobodnie, komunikując się ze sobą, zarówno formalnie, jak i nieformalnie
Role zawodowe	zdefiniowane, odseparowane role tradycyjne; farmaceuta może być niechętny rozszerzeniu swojej roli	lekarze uważają, że farmaceuci mogą być użyteczni, wyręczając ich w niektórych obowiązkach, a ich pomoc powinna być ograniczona do mniej poważnych dolegliwości/przypadków	lekarze na podstawie doświadczenia uważają, że farmaceuci mogą sprawować zaawansowane usługi farmaceutyczne; postrzegają ich jako użyteczne źródło wiedzy; motywacją do współpracy jest korzyść pacjenta
Szacunek zawodowy	ograniczone dowody szacunku zawodowego lub zaufania względem apteki	pewne dowody szacunku względem farmaceuty ze strony lekarza; jest to uwarunkowane typem farmaceuty – „niektórzy są lepsi niż inni”	przykłady wzajemnego szacunku między lekarzami i farmaceutami, jak również względem obu profesji

Źródło: Bradley F. et al.: Integration and differentiation: a conceptual model of general practitioner and community pharmacist collaboration, *Res Social Adm Pharm.* 2012, 8(1): 40.

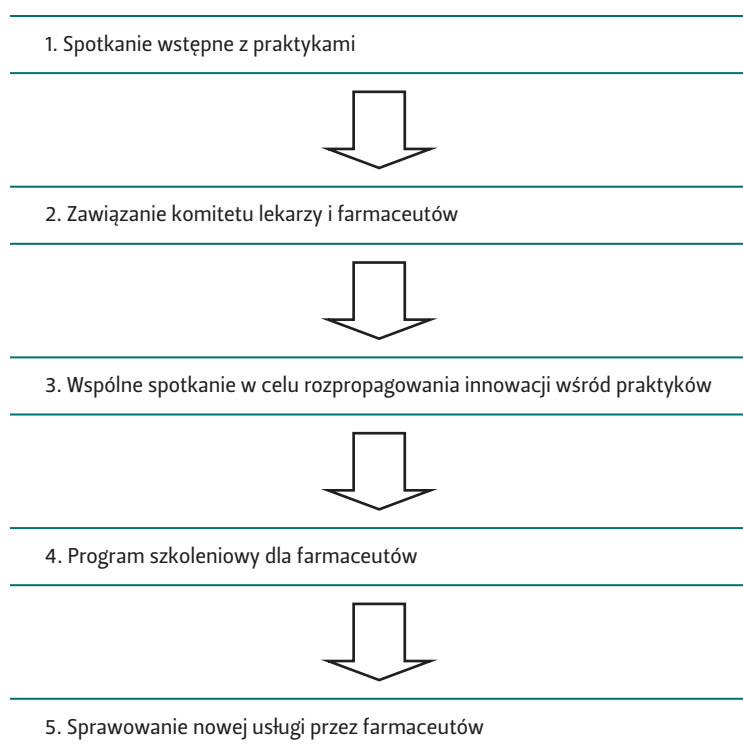
należą: jasne określenie ról, wiarygodność i inicjowanie relacji przez farmaceutę [23, 24].

W oparciu o brytyjskie doświadczenia we współpracy między farmaceutami a lekarzami Bradley i wsp. zaproponowali bardziej rozbudowany model współpracy między przedstawicielami tych dwóch zawodów (tabela 2) [16]. W modelu tym wyróżnione zostały trzy poziomy relacji: poziom pierwszy – izolacja, poziom drugi – komunikacja oraz poziom trzeci – współpraca. Model Bradleya uwzględnia asymetrię relacji lekarz–farmaceuta, wynikającą z posiadanej przez lekarzy władzy do stawiania diagnozy i wystawiania recept. Autorzy wysuwają wniosek, że z powodu nierównorzędności relacji wzajemne i dobrowolne porozumienia o współpracy mogą nie stanowić odpowiedniego podejścia dla tych dwóch profesji. Wbrew tradycyjnemu podejściu do komunikowania się, uważanego za nieodłączny element zacieśniania współpracy, Bradley i wsp. sugerują, że lekarz może postrzegać komunikację z farmaceutą jako zbędną, jeśli w procesie terapeutycznym nie ma żadnych nieprawidłowości. Kluczem do zwiększenia roli farmaceutów wydaje się rozpropagowanie

kognitywnych usług farmaceutycznych wśród lekarzy oraz pozyskanie zaufania lekarzy do kompetencji farmaceutów w tym zakresie [16, 25]. Istotnym elementem jest ściśle zdefiniowanie nowej roli i zadań farmaceuty, aby zarówno farmaceuci, jak i lekarze postrzegali tę rolę podobnie i by jasne było, gdzie przebiegają granice odpowiedzialności zawodowej farmaceutów [26].

Chen i wsp. w oparciu o teorię dyfuzji innowacji oraz model badawczo-wdrożeniowo-upowszechnieniowy Havelocka (inaczej: model powiązań) opracowali pięciostopniowy model wdrażania nowej usługi farmaceutycznej w warunkach lokalnych na poziomie opieki ambulatoryjnej (rycina 3). Model ten może być wykorzystany do zawiązywania i zacieśniania współpracy międzyzawodowej przy wdrażaniu kognitywnych usług farmaceutycznych, takich jak opieka farmaceutyczna [13].

Faza pierwsza modelu zakłada osobiste spotkanie inicjatorów programu zainteresowanych wdrożeniem usługi (np. badaczy) z grupą farmaceutów i lekarzy pracujących relatywnie blisko siebie. Według Chena należy dążyć do



Rycina 3. Nawiązywanie współpracy międzyzawodowej – pojęciowy model interwencji

Źródło: Chen T. et al.: Collaboration between community pharmacists and GPs in innovative clinical pharmacy services – a conceptual model, *J Soc Admin Pharm.* 1999, 16: 138.

maksymalizacji frekwencji, a tradycyjne wykłady czy seminaria zastąpić dwiema krótkimi prezentacjami autorytetów obu środowisk, którzy streszczą potencjalne korzyści ze współpracy z obu perspektyw. Zamiast długiego sympozjum należy umożliwić nawiązanie osobistego kontaktu przedstawicielom obu profesji, aby przy tej okazji mogli oni poznać się osobiście oraz wymienić poglądami i opiniami [13]. Konsekwencją spotkania pierwszego jest druga faza, w której według Chena należy stworzyć możliwość przedstawicielom obu profesji aktywnego wkładu w projekt oraz dalszego zacieśniania więzi (między inicjatorami, farmaceutami i lekarzami). W fazie tej należy zadbać o rozpowszechnianie dotychczasowych ustaleń wśród innych lekarzy i farmaceutów pracujących w danej społeczności/okolicy. Faza trzecia zakłada zorganizowanie kolejnego spotkania w celu dalszego rozpowszechniania informacji o możliwości współpracy. Podobnie jak w fazie pierwszej, spotkanie to powinno być nastawione na tworzenie osobistych więzi oraz umożliwić

praktykom doświadczyć korzyści ze współpracy. Faza czwarta zakłada przeprowadzenie szkolenia dla farmaceutów, które da im niezbędną wiedzę i umiejętności kliniczne do sprawowania nowej usługi i jej dokumentowania. Dopiero piąta faza zakłada wdrożenie usługi do praktyki [13]. Wydaje się, że model proponowany przez Chena może zostać wykorzystany przy wdrażaniu opieki farmaceutycznej w Polsce oraz do zacieśniania więzi międzyzawodowych na poziomie lokalnym.

Przykłady sformalizowanej współpracy na linii farmaceuta–lekarz

W odniesieniu do sformalizowanych relacji między farmaceutami a lekarzami mówi się najczęściej o wzajemnej współpracy [16]. W Stanach Zjednoczonych realizowana jest ona poprzez CPAs, w Australii poprzez domowe przeglądy leków (*Home Medicines Reviews, HMR*) [27]. W Europie przykładem takiej sformalizowanej współpracy są szwajcarskie koła jakości lekarzy i farmaceutów (*physicians–pharmacists quality circles, cercles de qualité médecins–pharmaciens, PPQCs*), a w Holandii tzw. konsultacje farmakoterapii (*farmaco therapie overleg*; w literaturze anglojęzycznej używane są m.in. takie tłumaczenia, jak grupy wzajemnej oceny – *peer review groups* oraz spotkania w celu weryfikacji farmakoterapii – *pharmacotherapy audit meetings*) [28].

USA

Porozumienia o współpracy między praktykami (CPAs) służą do tworzenia formalnych relacji między farmaceutami i innymi specjalistami do spraw zdrowia, głównie lekarzami, które umożliwiają farmaceutom sprawowanie rozszerzonych usług na rzecz pacjenta i opiekującego się nim zespołu. Porozumienia definiują zakres usług klinicznych, jakie farmaceuta może sprawować autonomicznie na rzecz pacjenta w zdefiniowanych sytuacjach i uwarunkowaniach [29]. W większości stanów istnieją ograniczenia prawne dotyczące tego, którzy farmaceuci są uprawnieni do zawierania porozumień z lekarzami. W niektórych wystarczy posiadanie tytułu doktora farmacji (*doctor of pharmacy, Pharm. D.*)⁴, w innych wymagany jest dodatkowo 1–2-letni staż kliniczny. W 2012 r. CPAs funkcjonowały w 46 stanach oraz Dystrykcie Kolumbii [30]. Zakres porozumień różni się pomiędzy poszczególnymi stanami ze względu na różnice

⁴ W USA funkcjonuje zawodowy tytuł doktora farmacji. Obecnie studia farmaceutyczne w USA przypominają nieco studia lekarskie, gdyż w ich toku bardzo silnie akcentowane są przedmioty i praktyki kliniczne, co ma dać przygotowanie studentom do optymalizacji farmakoterapii w ich praktyce zawodowej.

w uprawnieniach farmaceutów i stawianych im wymaganiach. 1/3 stanów pozwala farmaceutom na dobór leków i rozpoczęcie farmakoterapii, wiele pozwala im na decydowanie o konieczności jej zaprzestania, a prawie wszystkie pozwalają na modyfikacje w farmakoterapii i dostosowanie jej do potrzeb pacjenta. Trzydzieści jeden stanów pozwala farmaceutom na zlecenie i interpretowanie badań laboratoryjnych [30]. Szczegółowy zakres kompetencji farmaceuty określony jest indywidualnie w treści podpisywanego przez niego porozumienia. W ośmiu stanach aptekarze pracujący w aptekach ogólnodostępnych nie mogą zawierać CPAs. Sześć stanów definiuje w jakich jednostkach chorobowych możliwe jest nawiązanie porozumienia, a wiele kolejnych wymaga, aby porozumienie było ukierunkowane na konkretną jednostkę chorobową [30]. Powodzenie CPAs zależy od zastosowania odpowiednich zachęt, zarówno w stosunku do pacjentów, świadczeniodawców, jak i płatników, a także od wykazywania poprawy wyników klinicznych i korzyści ekonomicznych dla systemu ochrony zdrowia [31].

Australia

W Australii farmaceuci przeprowadzają domowe przeglądy leków (HMR), które funkcjonują w ramach programu prowadzonego przez Australijski Cech Aptek (*the Pharmacy Guild of Australia*), a finansowanego ze środków publicznych [32]. Program realizowany jest poprzez formalną współpracę między lekarzem, farmaceutą oraz innymi specjalistami do spraw zdrowia i ich pacjentami (a niekiedy również opiekunami pacjentów). Celem programu jest poprawa stosowania leków i korzyści związanych z farmakoterapią, a także zmniejszenie liczby zdarzeń niepożądanych. O zakwalifikowaniu pacjenta do programu decyduje lekarz [33]. Jeśli farmaceuta chce udzielać HMR, musi najpierw zaakceptować warunki programu, a następnie złożyć swoją aplikację do Australijskiego Cechu Aptek. Dopiero po uzyskaniu akceptacji ze strony organizacji może udzielać HMR [32, 33]. Do objęcia usługą mogą być zakwalifikowani ubezpieczeni pacjenci, którzy mieszkają w społeczności (a nie w szpitalu, domu opieki lub innym ośrodku tego typu) i są narażeni na ryzyko niepowodzenia farmakoterapii (np. stosują przewlekle więcej niż 5 leków, stosują leki o wąskim indeksie terapeutycznym, znajdują się pod opieką wielu specjalistów) [33]. Lekarz, który opiekuje się pacjentem, musi potwierdzić, że w danym przypadku istnieje uzasadniona klinicznie potrzeba objęcia pacjenta tą usługą [32]. Pacjent, który wyraził pisemną zgodę na objęcie usługą,

może wybrać aptekę, w której pracuje farmaceuta uprawniony do pełnienia tej usługi. Farmaceuta przeprowadza wywiad w domu pacjenta i na tej podstawie sporządza raport zwrotny dla lekarza. Lekarz może uzgodnić z pacjentem wdrożenie koniecznych działań, poczynsz od wyjaśnienia, jak należy prawidłowo stosować leki po zamianę leków [33].

Holandia

W Holandii farmaceuta jest doradcą lekarza i innych specjalistów do spraw zdrowia, a także pacjentów i ubezpieczycieli zdrowotnych, wspierając racjonalne stosowanie leków. Usystematyzowana współpraca międzyzawodowa została zapoczątkowana w 1992 r. i od tamtej pory zyskuje na znaczeniu, obejmując obecnie niemal wszystkich farmaceutów i lekarzy [34]. Lekarze i farmaceuci w warunkach lokalnych tworzą grupy dyskusyjne, w których spotykają się regularnie [34]. Spotkania te zwykle odbywają się co najmniej 6 razy w roku (od 5 do 10 spotkań), trwają około 1,5 godziny (90–120 minut) i na ogół w spotkaniach uczestniczy ok. 10 uczestników (od 5 do 15 osób) [35]. W czasie spotkań omawiane są różne aspekty farmakoterapii. Celem tych konsultacji jest poprawa jakości farmakoterapii zarówno na poziomie zlecanej preskrypcji, jak i wydawania leków. W początkowym etapie funkcjonowania konsultacji lekarze i farmaceuci ograniczają się do wymiany informacji na temat farmakoterapii. Im dłużej uczestnicy konsultacji ze sobą współpracują, tym większe jest prawdopodobieństwo, że ich spotkania będą prowadziły do uzgadniania receptariuszy albo wspólnych wytycznych terapeutycznych dostosowanych do lokalnych potrzeb, np. przychodni czy domu opieki. Uzgodnienia mogą dotyczyć zarówno tworzenia nowych dokumentów, jak i udoskonalania tych już obowiązujących. Obecnie wyróżnia się 4 poziomy konsultacji: na poziomie 1. nie ma ustrukturyzowanych spotkań; na poziomie 2. częste spotkania nie prowadzą do konkretnych decyzji, na poziomie 3. częste spotkania wiążą się z wypracowaniem konkretnych decyzji, a na poziomie 4. częste spotkania prowadzą do wypracowania konkretnych decyzji oraz oceny tych decyzji [36]. Im wyższy poziom współpracy i bardziej wiążące porozumienia, tym bardziej efektywna jest współpraca [35, 36]. W czasie spotkania lekarze i farmaceuci dyskutują opisy przypadków klinicznych, omawiają diagnozy, analizują dane dotyczące trendów w preskrypcji, co może prowadzić do weryfikacji farmakoterapii i proponowania leków o udowodnionej wartości terapeutycznej do leczenia wybranych jednostek

chorobowych, a nawet osiągnięcia porozumienia z ubezpieczycielami co do limitu kosztów i wielkości preskrypcji [37]. Niekiedy prowadzi to do utworzenia receptariuszy i protokołów leczenia, co ułatwia praktykom wybór racjonalnej terapii, jak i pociąga za sobą korzyści ekonomiczne [38]. Taka współpraca gwarantuje, że mniej leków się marnuje, a drogie leki nie są przepisywane w ilościach większych niż jest to rzeczywiście potrzebne. W rezultacie Holandia świadczy wysokiej jakości farmakoterapię, jednocześnie utrzymując całkowity koszt leków na stosunkowo niskim poziomie [37].

Szwajcaria

Szwajcarskie koła jakości lekarzy i farmaceutów (PPQCs) zostały powołane w 1997 r. w kantonie Fryburg [39]. W 2009 r. koła jakości istniały już w 8 kantonach, w których co najmniej 422 lekarzy współpracowało z 70 farmaceutami [40]. W skład kół jakości wchodzi zwykle 3–10 lekarzy rodzinnych oraz co najmniej jeden farmaceuta, posiadający uprawnienia do prowadzenia takich spotkań [40]. Do wymogów stawianych farmaceutom należy ukończenie 52-godzinnego szkolenia na temat efektywności, skuteczności i bezpieczeństwa produktów leczniczych najczęściej przepisywanych przez lekarzy podstawowej opieki zdrowotnej [40]. Dodatkowo farmaceutyci muszą ukończyć roczny kurs kształcenia ustawicznego (obejmujący 16 godzin edukacyjnych), którego celem jest aktualizacja ich wiedzy klinicznej i farmakoterapeutycznej. Po ukończeniu niezbędnych szkoleń oraz 2-letniej praktyki polegającej na uczestniczeniu w pracach PPQCs, farmaceuta nabywa uprawnienia do samodzielnego organizowania tych spotkań [40]. Do zadań farmaceuty należy organizowanie i moderowanie spotkań kół oraz zachęcanie lekarzy do uczestnictwa. Pacjenci nie są w żaden sposób związani z konkretną apteką i mogą realizować recepty w dowolnej placówce [39].

Wyjściowym elementem pracy koła jest przygotowanie przez farmaceutę analizy porównawczej recept wystawianych w danym roku przez lekarzy uczestniczących w spotkaniach. Analiza obejmuje zarówno porównanie praktyki przepisywania leków przez danego lekarza z innymi lekarzami oraz innymi kołami jakości, jak i porównanie do grupy kontrolnej lekarzy, która nie uczestniczy w kołach jakości. Następnie uczestnicy koła jakości przeprowadzają analizę recept pod kątem stosunku korzyści do ryzyka, a także porównując swoje zwyczaje z obowiązującymi wytycznymi klinicznymi, najnowszymi informacjami dotyczącymi bezpieczeństwa

i skuteczności tych leków oraz danymi dotyczącymi ich kosztów. Uczestnicy wspólnie szukają alternatyw i starają się wypracować własne uzgodnienia na temat optymalnej farmakoterapii. Uzgodnienia te są następnie wdrażane w praktyce klinicznej [40]. Dodatkowo farmaceutyci mają indywidualne spotkania z lekarzami [40]. Koła jakości mogą prowadzić do zmiany postaw lekarzy, skutkując istotnymi oszczędnościami i poprawą bezpieczeństwa farmakoterapii [39, 40].

Relacje zawodowe na linii farmaceuta–lekarz w Polsce

Farmaceutyci i lekarze w Polsce nie współpracują ze sobą [41, 42]. Relacje polskich farmaceutów i lekarzy znajdują się na poziomie izolacji – apteki i przychodnie cechuje separacja geograficzna, role są tradycyjne i odseparowane, dominuje lekarz, a farmaceuta nie sprawuje opieki farmaceutycznej i jest niez zaangażowany w opiekę nad pacjentem [13, 16, 20, 21, 27]. Komunikacja z lekarzami jest jednostronna i dotyczy kwestii formalnych, a nie merytorycznych nieprawidłowości. Ograniczona komunikacja merytoryczna z lekarzami może wynikać z braku wystarczającej wiedzy i umiejętności farmaceutów, którzy nie czują się kompetentni do podejmowania takich interwencji. Przyczyną nie muszą być braki w posiadanych kompetencjach merytorycznych, ale np. obiektywny brak możliwości uzyskania pełnej informacji o pacjencie i jego terapii. Jedną z przyczyn tego stanu rzeczy mogą być uwarunkowania systemowo-prawne, gdyż rola polskiego farmaceuty jest marginalizowana do czynności formalnych. Z tego powodu należy dążyć do stworzenia uwarunkowań sprzyjających współpracy międzyzawodowej, np. poprzez systemy elektronicznej wymiany informacji o pacjencie, a także edukację międzyzawodową [43, 44]. Wydaje się, że tak jak postuluje Chen, kluczowe znaczenie ma budowanie takiej kultury systemu ochrony zdrowia, która będzie wzmacniała oczekiwania wobec współpracy oraz jej praktykowanie [13].

Zanim opieka farmaceutyczna stanie się powszechną praktyką, należy wspierać nawiązywanie osobistych relacji między farmaceutami i lekarzami na poziomie lokalnym. Farmaceuta musi wykazać się kompetencjami, aby zdobyć zaufanie lekarza, a podejmowane przez niego działania muszą mieć istotne znaczenie kliniczne. Zmian nie da się wprowadzić, dopóki wiedza i umiejętności farmaceutów nie zostaną wzmocnione [26]. Przyczyną ograniczonego kontaktu merytorycznego z lekarzami może być także ograniczone poczucie własnej skuteczności, gdyż jednostki generalnie unikają

angażowania się w te czynności, w których nie czują się pewnie [45]. Poczucie własnej skuteczności kształtuje się na podstawie dotychczasowych doświadczeń i obserwacji. Może być ono funkcją przekonań co do zdolności podjęcia danego zachowania oraz oczekiwań (zarówno pozytywnych, jak i negatywnych) wobec jego konsekwencji. Nawet jeśli farmaceuta posiada kompetencje merytoryczne i społeczne do zainicjowania merytorycznego kontaktu z lekarzem bądź pacjentem, to jeszcze nie musi przełożyć się na zrealizowanie tego działania, jeśli spodziewa się jego negatywnych skutków.

Źródło finansowania

Artykuł napisano w ramach projektu badawczego realizowanego w latach 2012–2014, finansowanego ze środków dotacji statutowej uzyskanej przez Wydział Farmaceutyczny Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego (nr grantu: FW25A/PM31D/12).

Otrzymano: 2014.05.11 · Zaakceptowano: 2014.06.21

Piśmiennictwo

- WHO/FIP: Developing pharmacy practice. A focus on patient care. Handbook – 2006 edition, Geneva, 21 November 2006.
- Hepler C.D.: Clinical pharmacy, pharmaceutical care and the quality of drug therapy. *Pharmacotherapy* 2004, 24(11): 1491–8.
- Roberts A.S., Benrimoj S.J., Chen T.F., Williams K.A., Aslani P.: Practice change in community pharmacy: quantification of facilitators. *Ann Pharmacother.* 2008, 42(6): 861–8.
- McGivney M.S., Meyer S.M., Duncan-Hewitt W., Hall D.L., Goode J.V., Smith R.B.: Medication therapy management: its relationship to patient counseling, disease management, and pharmaceutical care. *J Am Pharm Assoc.* 2007, 47(5): 620–8.
- Bluml B.M.: Definition of medication therapy management: development of professionwide consensus. *J Am Pharm Assoc.* 2005, 45(5): 566–72.
- Schommer J.C., Doucette W.R., Johnson K.A., Planas L.G.: Positioning and integrating medication therapy management. *J Am Pharm Assoc.* 2012, 52(1): 12–24.
- PSA. Standard and guidelines for pharmacists performing clinical interventions. 8 march 2011. Dostęp online: <http://www.psa.org.au/download/practice-guidelines/pharmacists-performing-clinical-interventions-guideline.pdf> (stan z 17.01.2014).
- Kijlstra N., Ridge K., Walser S.: Pharmaceutical Care: Where do we stand – Where should we go? Survey Report 2009 – Key concepts in pharmaceutical care, quality assessment of pharmaceutical care in Europe and sources of information. Council of Europe 2009.
- PGEU. Europejska Farmacja Apteczna: Strategia w celu optymalizacji profilaktyki i leczenia indywidualnych pacjentów oraz podniesienia jakości systemów ochrony zdrowia w Europie. Bruksela, 15 listopada 2012 r.
- Art. 2a ust. 1 pkt 7 Ustawy z dnia 19 kwietnia 1991 r. o izbach aptekarskich (Dz.U. 1991 r. nr 41, poz. 179, Dz.U. 2003 r. nr 9, poz. 108 oraz Dz.U. 2008 r. nr 136, poz. 856).
- Coluccio M., Maguire P.: Collaborative practice: becoming a reality through primary nursing. *Nurs Adm Q.* 1983, 7(4): 59–63.
- FIP. Guidelines for Good Pharmacy Practice, Tokyo, 1993. Dokument zmieniony w 1997 oraz w 2011 r. W 2011 r. została uchwalona wspólna wersja dokumentu opracowana przez FIP i WHO. Dostęp z: https://www.fip.org/www/uploads/database_file.php?id=331&table_id= (stan z 7.01.2013)
- Chen T., Crampton M., Krass I., Benrimoj S.: Collaboration between community pharmacists and GPs in innovative clinical pharmacy services – a conceptual model. *J Soc Admin Pharm.* 1999, 16: 134–144.
- Sobol E.: Nowy Słownik Języka Polskiego PWN. Wydawnictwo Naukowe PWN, Warszawa, 2002.
- Axelsson R., Axelsson S.B.: Integration and collaboration in public health – a conceptual framework. *Int J Health Plann Manage* 2006, 21(1): 75–88.
- Bradley F., Ashcroft D.M., Noyce P.R.: Integration and differentiation: A conceptual model of general practitioner and community pharmacist collaboration. *Res Social Adm Pharm.* 2012 Jan–Feb, 8(1): 36–46.
- Winefield H.R., Peay M.Y.: Nauka o zachowaniu w medycynie, PZWL, Warszawa, 1986.
- Ranelli P.L., Biss J.: Physicians' perceptions of communication with and responsibilities of pharmacists. *J Am Pharm Assoc (Wash).* 2000, 40(5): 625–30.
- Snyder M.E., Zillich A.J., Primack B.A., Rice K.R., Somma McGivney M.A., Pringle J.L., Smith R.B.: Exploring successful community pharmacist-physician collaborative working relationships using mixed methods. *Res Social Adm Pharm.* 2010, 6(4): 307–23.
- Armitage P.: Joint working in primary health care. *Nurs Times.* 1983, 79(43): 75–78.
- Hudson B., Hardy B., Henwood M., Wistow G.: Strategic Alliances: Working across professional boundaries: Primary health care and social care. *Pub Money Manag.* 1997, 17(4): 25–30.
- McDonough R.P., Doucette W.R.: Building working relationships with providers. *J Am Pharm Assoc.* 2003, 43(5 Suppl 1): S44–5.
- Doucette W.R., Nevins J., McDonough R.P.: Factors affecting collaborative care between pharmacists and physicians. *Res Social Adm Pharm.* 2005, 1(4): 565–78.
- Liu Y., Doucette W.R.: Exploring stages of pharmacist-physician collaboration using the model of collaborative working relationship. *J Am Pharm Assoc.* 2011, 51(3): 412–7.
- Alkhateeb F.M., Unni E., Latif D., Shawaqfeh M.S., Al-Rousan R.M.: Physician attitudes toward collaborative agreements with pharmacists and their expectations of community pharmacists' responsibilities in West Virginia. *J Am Pharm Assoc.* 2009, 49(6): 797–800.
- Bryant L.J., Coster G., Gamble G.D., McCormick R.N.: General practitioners' and pharmacists' perceptions of the role of community pharmacists in delivering clinical services. *Res Social Adm Pharm.* 2009, 5(4): 347–62.
- McDonough R., Doucette W.: Dynamics of pharmaceutical care: Developing collaborative working relationships between pharmacists and physicians. *J Am Pharm Assoc.* 2001, 41(5): 682–689.
- Niquille A., Ruggli M., Buchmann M., Jordan D., Bugnon O.: The nine-year sustained cost-containment impact of swiss pilot physicians-pharmacists quality circles. *Ann Pharmacother.* 2010, 44(4): 650–7.
- APhA Foundation / APhA. Consortium recommendations for advancing pharmacists' patient care services and collaborative practice agreements. *J Am Pharm Assoc.* 2013, 53: e132–e141.
- Weaver K.: Collaborative practice agreements vary among the states. February 19, 2013. Dostęp online: <http://www.pharmacist.com/collaborative-practice-agreements-vary-among-states> (stan z 30.03.2014).
- National Center for chronic disease prevention and health promotion. Collaborative practice agreements and pharmacists' patient care services: a resource for pharmacists. CDC, Atlanta, 2013. Dostęp online: http://www.cdc.gov/dhdsp/pubs/docs/Translational_Tools_Pharmacists.pdf (stan z 30.03.2014).
- The Pharmacy Guild of Australia. 5th Community Pharmacy Agreement: Home Medicines Review. Dostęp online: <http://5cpa.com.au/programs/medication-management-initiatives/home-medicines-review/> (stan z 31.03.2014).
- PSA. Guidelines for pharmacists providing Home Medicines Review (HMR) services. October 2011. Dostęp online: <http://www.psa.org.au/download/practice-guidelines/home-medicines-review-services.pdf> (stan z 1.04.2014).
- Kocken G.: Pharmacotherapy discussion groups in Netherlands under the spotlight. *Essential Drugs Monitor* 1998, 25–26: 31. <http://apps.who.int/medicinedocs/en/d/Jwhozip10e/11.html>
- Eijk MEC van.: Effects of outreach strategies on quality of pharmacotherapy. Utrecht, Utrecht University 2001.
- Florentinus S.R., van Hulst R., Kramer M., van Dijk L., Heerdink E.R., Leufkens H.G., Groenewegen P.P.: Which pharmacists contribute to high-level pharmacotherapy audit meetings with general practitioners? *Ann Pharmacother.* 2006, 40(9): 1640–6.
- Philipsen N.: Regulation of and by Pharmacists in the Netherlands and Belgium: An Economic Approach. *Intersentia, Antwerp* 2003.

38. Bouvy M., Dessing R., Duchateau F.: White Paper on Pharmacy in the Netherlands Position on Pharmacy, pharmacists and pharmacy practice. KNMP (Royal Dutch Pharmacists Association), the Netherlands 2011.
39. Guignard E., Bugnon O.: Pharmaceutical Care in Community Pharmacies: Practice and Research in Switzerland. *Ann Pharmacother* 2006, 40: 512-7.
40. Niquille A., Ruggli M., Buchmann M., Jordan D., Bugnon O.: The nine-year sustained cost-containment impact of swiss pilot physicians-pharmacists quality circles. *Ann Pharmacother* 2010, 44: 650-7.
41. Iskierski J., Zimmerman A.: Społeczna rola zawodu aptekarza w oczach własnych i pacjentów. *Farm Pol.* 2006, 62(5): 210-217.
42. Piecuch A., Kozłowska-Wojciechowska M., Makarewicz-Wujec M.: Pharmacist-physician relationships from the pharmacist's perspective in Poland. *Int J Clin Pharm.* 2013, 35: 491. Poster. PCNE Working Conference 2013, 6-8 lutego 2013, Berlin, Niemcy.
43. Austin Z., Gregory P.A., Martin J.C.: Characterizing the professional relationships of community pharmacists. *Res Social Adm Pharm.* 2006, 2(4): 533-46.
44. Reeves S., Perrier L., Goldman J., Freeth D., Zwarenstein M.: Inter-professional education: effects on professional practice and healthcare outcomes (update) (Review). *Cochrane Database Syst Rev.* 2013, 3: CD002213.
45. Bandura A.: Self-efficacy. The exercise of control. WH Freeman & Co; New York 1997.

Cynk – pierwiastek zdrowia

Maria Szcześniak, Bożena Grimling, Jan Meler

Katedra i Zakład Technologii Postaci Leku, Uniwersytet Medyczny, Wrocław

Adres do korespondencji: Maria Szcześniak, Katedra i Zakład Technologii Postaci Leku, Uniwersytet Medyczny, 50-556 Wrocław, ul. Borowska 211A, e-mail: maria.szczesniak@umed.wroc.pl

Składniki mineralne konieczne są do zapewnienia prawidłowego rozwoju organizmów roślinnych i zwierzęcych. Jednym z niezbędnych mikroelementów jest cynk, wyizolowany jako czysty metal w 1746 r. w Niemczech przez Andreeasa Marggrafa. Istotną rolę dla przebiegu procesów fizjologicznych oraz wpływ cynku na występowanie wielu chorób wykazano w XX wieku.

Cynk spełnia istotną rolę dla człowieka, gdyż jest obecny w wielu enzymach, np. polimerazy DNA i RNA, wpływa na syntezę białek, hormonów i krwinek czerwonych, prawidłowe funkcjonowanie skóry i błon śluzowych [1]. Wykazano, że zawartość tego pierwiastka w organizmie ma wpływ na występowanie różnych zaburzeń w prawidłowym przebiegu procesów fizjologicznych, co w efekcie może prowadzić do zmian chorobowych. Do organizmu dostarczany jest głównie drogą pokarmową, z pożywieniem zarówno pochodzenia roślinnego i zwierzęcego, a w mniejszym stopniu przez układ oddechowy oraz skórę, natomiast wydalany z kałem i częściowo z moczem [2]. Magazynowany w ilości od 2 do 2,5 g, z czego około 50% występuje w mięśniach, 25–30% w tkance kostnej, 20% jest rozmieszczone w innych tkankach [3–5]. Zapotrzebowanie dzienne wg Instytutu Żywności i Żywienia wynosi dla niemowląt do 1 roku życia 5 mg, dzieci od 1 do 9 lat 10 mg, dziewczęta i kobiety 10–13 mg, ciężarne 12–16 mg, karmiące 16–21 mg, chłopcy i mężczyźni 14–16 mg na dobę [3]. Wchłanianie cynku, które odbywa się głównie w jelicie cienkim i w mniejszym stopniu w jelicie grubym oraz żołądka, jest zależne nie tylko od zawartości w pożywieniu, ale także wielu czynników, które mogą utrudniać jego przyswajanie. Należą do nich: zanieczyszczenie środowiska, stres, błędy dietetyczne, źle zbilansowana dieta, stosowanie produktów w znacznym stopniu przetworzonych fabrycznie, używki, ciężka praca fizyczna, uprawianie sportu

Zinc – element of health · Zinc is necessary microelement for regular functioning of plants and animals organisms. Low and high concentration can be cause of many diseases. The review is discussed the zinc therapeutic aspects, causes and symptoms of the zinc deficiencies, and zinc therapy.

Keywords: zinc, therapeutic aspects, nutrition, zinc therapy.

© Farm Pol, 2014, 70(7): 363–366

wyczynowego, zwiększone zapotrzebowanie na witaminy i biopierwiastki u dzieci, kobiet w ciąży i w okresie laktacji, kuracje odchudzające, głodówki, dieta wegetariańska, stosowanie sztucznych nawozów w rolnictwie. Wchłanianie cynku upośledzają również: nadmiar cukru, wysokie dawki fitynianów zawarte w produktach roślinnych, wysokie spożycie wapnia i żelaza, niskie spożycie białka [6–11]. W przypadku kobiet ciężarnych niekorzystnie może wpływać kwas foliowy i wapno, gdyż są to podstawowe składniki diety [12]. Jedną z przyczyn niskiego poziomu cynku w organizmie są choroby przewodu pokarmowego, wiążące się często z upośledzeniem wchłaniania jelitowego. Zaburzenia wchłaniania cynku występują w nieswoistych chorobach jelit u dzieci z mukowiscydozą, u dzieci przy ostrej biegunce i z alergiami pokarmowymi przy występujących w tej grupie zaburzeniach odżywiania [8, 13]. Wykazano w tych przypadkach szybkie ustępowanie zmian chorobowych po zastosowaniu doustnej suplementacji [14].

Największą zawartością cynku charakteryzuje się mózg. Pierwiastek ten spełnia rolę modulatora przewodnictwa synaptycznego. Jony cynku umiejscowione są w obrębie zakończeń presynaptycznych neuronów i uwalniane zależnie od aktywności neuronalnej [15]. Niedobór zaburza przewodnictwo nerwowe i powoduje zmiany zachowań neuropsychicznych, a w życiu płodowym może być

przyczyną wad układu nerwowego [8]. W organizmie kobiety ciężarnej cynk odgrywa istotną rolę, uczestnicząc w reakcjach enzymatycznych i mechanizmach warunkujących utrzymanie ciąży, a także jest niezbędny dla prawidłowego rozwoju płodu [16]. Zmniejszone w czasie ciąży stężenie cynku w surowicy krwi w wyniku zwiększania się objętości osocza i zmian hormonalnych może być przyczyną przedwczesnego porodu, niskiej masy urodzeniowej, powikłań związanych z przebiegiem porodu, opóźnić szybkość wzrostu i rozwoju psychomotorycznego oraz zmniejszać odporność niemowląt [17–19]. Ze względu na obecność w enzymach biorących udział w metabolizmie kostnym jest konieczny do prawidłowego rozwoju szkieletu kostnego, a jego niedobór może powodować zahamowanie wzrostu u dzieci [8, 20].

Cynk hamuje proces zaniku grasicy i ma istotny wpływ na prawidłowe działanie układu odpornościowego. Jego niedobór może powodować atrofię grasicy i mniejszą odporność na zakażenia [21]. Niedobór tego pierwiastka stwierdzono u dzieci z zapaleniem płuc i oskrzeli [22]. Zastosowany przy przeziębieniu i grypie łagodzi objawy tych chorób [21, 23, 24].

Ze względu na wpływ na układ odpornościowy pierwiastek ten powinien być stosowany zwłaszcza u osób starszych lub zagrożonych ogólnym zakażeniem [21].

W badaniach nad etiologią depresji stwierdzono istotną rolę obniżonego poziomu cynku [21]. Wykazano jego niższe stężenie we krwi chorych na depresję w porównaniu do zdrowych osób, a także wpływ na nasilenie objawów chorobowych. Stwierdzona antydepresyjna aktywność cynku wskazuje na możliwość zastosowania go w terapii depresji [25].

Jony cynku są niezbędne do biosyntezy insuliny. Znajdują się one w komórkach β trzustki, w postaci kompleksów z łańcuchami polipeptydowymi, i ułatwiają w zależności od zapotrzebowania uwalnianie insuliny. Niedobór powoduje wzrost tolerancji na glukozę oraz zmiany w gospodarce hormonalnej [4].

Odczuwanie np. słodkiego smaku jest zależne od poziomu cynku, który jest kofaktorem gustyny – białka wpływającego na prawidłowe czynności kubków smakowych [4, 26]. Wykazano niski poziom cynku w surowicy krwi u osób z zaburzeniami smaku, które ustępowały po suplementacji [26]. Obniżenie właściwości smakowych stwierdzono także przy niedoborze witaminy A, dla której utrzymania odpowiedniej zawartości niezbędny jest cynk [27].

Wysoką zawartością cynku charakteryzuje się plazma nasienia oraz gruczoł krokowy. Pierwiastek ten bierze udział w procesie spermatogenezy, jest konieczny do prawidłowego rozwoju jąder oraz wpływa na prawidłową budowę i liczbę plemników [28]. Jego niedobór wpływa na zmniejszenie

poziomu testosteronu i spermy oraz żywotności plemników, prowadzi do zaburzeń potencji [29].

Cynk stanowi ważny składnik systemu antyoksydacyjnego organizmu, chroniącego przed działaniem wolnych rodników [30]. Zabezpiecza przed utlenianiem grupy sulhydrylowe białek, a także indukuje metalotioneiny, które usuwają oksydanty. Działa także synergistycznie z innymi związkami, o takich właściwościach, jak np. witamina E [31]. Od prawidłowego poziomu tego pierwiastka zależy aktywność enzymów antyoksydacyjnych [32]. Najbardziej znanym jest cynkowo-miedziowa dysmutaza ponadtlenkowa, dzięki której nie dochodzi do uszkodzeń ponadtlenkowych zasad purynowych w DNA, co jest uznawane za jedną z przyczyn powstawania nowotworów [33]. Wyższy stosunek Cu/Zn sprzyja rozwojowi niedrobnokomórkowego raka płuc [34]. Zaburzenie równowagi antyoksydacyjnej może być także przyczyną chorób układu krążenia, takich jak: miażdżyca, choroba niedokrwienna serca i nadciśnienie tętnicze. Wolne rodniki poprzez reakcje chemiczne powodują uszkodzenia śródbłonna naczyń, zwiększenie przepuszczalności naczyń włosowatych i uwalnianie czynników naczynioskurczowych. Ponieważ aktywność antyoksydacyjna zależy od zawartości w organizmie pierwiastków śladowych, w tym cynku, ma on istotny wpływ na rozwój tych chorób, dlatego w ich leczeniu powinna być uwzględniona suplementacja tym mikroelementem [35, 36, 38].

Cynk jest pierwiastkiem niezbędnym do utrzymania zdrowej skóry. Uczestniczy w wytwarzaniu prostaglandyn, które wpływają na funkcje wydzielnicze skóry. Jego niedobór osłabia czynność układu immunologicznego skóry, co prowadzi do alergii i wystąpienia dermatoz [4]. Duże niedobory cynku stwierdzono u dzieci ze zmianami skórnymi [8]. Pierwiastek ten przyspiesza gojenie się ran i zwiększa odporność na zakażenia. Bierze udział w przetwarzaniu kwasów tłuszczowych, przez co ma wpływ na proces regeneracji skóry. Wpływa na metabolizm kolagenu, odpowiada za wzrost włosów, paznokci. Niedobór cynku jest przyczyną bielactwa paznokci [38]. W chorobach skóry preparaty cynku w postaci zasypek, maści i past są stosowane w celu oczyszczenia skóry z nagromadzonego łoju skórniego, przywracają jej naturalne pH, ściągają nadmiernie rozszerzone pory, łagodzą stany zapalne, zmniejszają skłonność skóry do powstawania zaskórników. Mają również szerokie zastosowanie w kosmetyce, dodawane są do kremów i maseczek kosmetycznych o działaniu przeciwzapalnym, ściągającym, przeciwtrądzikowym [39]. Ze względu na zdolność odbijania i rozpraszania promieni UVA tlenek cynku jest stosowany także jako filtr fizyczny w kremach, mleczkach i płynach stosowanych na skórę [40, 41, 42]. Stężenie cynku we włosach jest

około 100 razy większe niż w surowicy krwi, dlatego ich analiza daje możliwość określenia jego zawartości i może być pomocna w diagnostyce i leczeniu wielu stanów chorobowych u dzieci, chorób metabolicznych, menopauzalnych i innych [43–45]. Znacznie obniżony poziom we włosach i w surowicy krwi stwierdzono w przypadku łysienia plackowatego, którego podstawową metodą leczenia jest podawanie doustne preparatów cynku [46]. Również u dzieci z alergią pokarmową, u których występowały objawy ze strony układu oddechowego, stwierdzono niższą zawartość cynku we włosach w odniesieniu do innych grup klinicznych [18].

Niedobór pierwiastków śladowych jest problemem zdrowotnym, ponieważ są one niezbędne dla prawidłowego funkcjonowania naszego organizmu, dlatego konieczne jest wyeliminowanie przyczyn ich za małej podaży, głównie za pomocą odpowiednio zbilansowanej diety, zawierającej produkty zarówno pochodzenia zwierzęcego, jak i roślinnego.

Przyswajaniu cynku sprzyja witamina A [45]. Jest także większe z produktów zwierzęcych niż roślinnych, które zawierają fityny. Dużo cynku znajduje się w ostrygach, mięsie, rybach, orzechach, jajach, roślinach strączkowych, pełnoziarnistych przetworach zbożowych [3]. W przypadku niedostatecznej podaży mikroelementów z żywieniem ewentualne niedobory można uzupełnić suplementami diety w postaci zestawów witamin i mikroelementów [47, 48]. Powinny być one stosowane jednak głównie ze względów zdrowotnych w niektórych stanach chorobowych, gdy jest utrudnione prawidłowe odżywianie i wchłanianie składników mineralnych [48]. W przeciwnym wypadku istnieje możliwość przedawkowania, objawiającego się zaburzeniami ze strony przewodu pokarmowego i układu krążenia (wymioty, osłabienie, niedokrwistość). Inną przyczyną przedawkowania jest spożywanie pokarmów przechowywanych w cynkowych naczyniach lub spryskanych nawozami cynkowymi, a także warzyw uprawianych na glebach z okolic objętych wpływem hut oraz dużych miast, gdzie na podstawie badań stwierdzono znaczny wzrost zawartości cynku [49]. Narażenie na działanie cynku występuje u osób pracujących przy produkcji stopów, świec dymnych, procesach galwanicznych. Nadmierna ekspozycja na pary cynku może być przyczyną wystąpienia gorączki cynkowej, o objawach przypominających grypę [50]. Nadmiar uważany jest także za jedną z przyczyn chorób nowotworowych [4].

Wykazano skuteczność suplementacji cynkiem w leczeniu i profilaktyce wielu chorób, jak np. zwyrodnienia plamki żółtej, związanej z wiekiem AMD [51, 52]. Sole cynku stosowane w halitozie pomagają likwidować przyczynę nieświeżego oddechu [53]. Siarczan cynku, octan i glukonian zastosowane

w chorobie Wilsona, polegającej na odkładaniu się miedzi w tkankach, powodującej ich uszkodzenie, zmniejszają absorpcję miedzi z przewodu pokarmowego [54]. Stwierdzono, że uzupełnienie diety w cynk korzystnie wpływa na przyrost masy, rozwój kości i układu nerwowego [5]. Należy jednak zwrócić uwagę na to, że suplementacja cynkiem trwająca dłuższy czas może być przyczyną zaburzonego wchłaniania miedzi i żelaza, prowadząc do wystąpienia objawów niedoboru tych pierwiastków, gdyż miedź i cynk konkurują ze sobą [14]. Suplementy nie mogą być podstawą diety u zdrowego człowieka. Z tego względu uzupełnienie diety preparatami cynku powinno odbywać się tylko pod kontrolą lekarza.

Otrzymano: 2014.05.30 · Zaakceptowano: 2014.06.03

Piśmiennictwo

1. Puzanowska-Tarasiewicz H., Kuźmicka L., Tarasiewicz M.: Funkcje biologiczne wybranych pierwiastków. III. Cynk – składnik i aktywator enzymów. *Pol. Merk. Lek.* 2009, 27(161): 419–422.
2. Schlegel-Zawadzka M.: Cynk-aspekty zdrowotne i lecznicze, przyczyny i objawy niedoborów. *Farm. Pol.* 2002, 58(10): 452–459.
3. Gertig H., Przysławski J. *Bromatologia: Zarys nauki o żywieniu i żywności* PZWL Warszawa 2006.
4. Jabłońska-Trypuć A.: Aktywność biologiczna wybranych mikroelementów w skórze i ich rola w cukrzycy. *Przeg. Kardiodiabet.* 2007, 2: 122–126
5. Jabłoński E., Sobczak M.: Składniki mineralne w diecie kobiet ciężarnych i karmiących. Cz. II Mikrominerały: żelazo, cynk, miedź, selen, jod, fluor, mangan, molibden, chrom. *Przeg. Lek.* 2007, 64(3): 170–174.
6. Czerpak R., Jabłońska-Trypuć A.: Aktywność biologiczna pierwiastków w aspekcie fizjologii skóry i aplikacji w kosmetyce. Cz. II. Mikroelementy. *Pol. J. Cosmetol.* 2008, 11: 9–24.
7. Buczek S., Jabłoński E. Składniki mineralne i witaminy w diecie redukcyjnej dzieci otyłych. *Pediatr. Współcz.* 2004, 6/2, 121–125
8. Koźlička I., Przysławski J.: Wpływ cynku na występowanie i przebieg procesów chorobowych u dzieci. *Bromat. Chem. Toksykol.* 2007, 1: 57–62.
9. Suliburska J., Duda G., Krejpcio Z.: Wpływ palenia papierosów na stężenia wybranych mikroelementów w surowicy krwi i włosach osób dorosłych. *Przeg. Lek.* 2007, 64(10): 664–666.
10. Uzdymowicz-Farbiszewska J., Smorczevska-Czupryńska B., Karczewski J., Fioł J.: Ocena zawartości cynku żelaza w całodziennych racjach pokarmowych studentów studiów niestacjonarnych AMP. *Bromat. Chem. Toksykol.* 2008, 1: 35–40.
11. Przysiężna E., Wasilewska A.: Realizacja norm żywieniowych na wybrane składniki mineralne i grupy produktów spożywczych w dietach studentów Akademii Ekonomicznej we Wrocławiu. *Bromat. Chem. Toksykol.* 2008, 2: 151–154.
12. Panczenko-Kresowska B., Ziemiański Ś.: Składniki mineralne – ich znaczenie w żywieniu człowieka. W: *Normy żywienia człowieka – fizjologiczne podstawy*. PZWL Warszawa 2001: 309–360.
13. Hałoń A., Samet A., Gładysz A.: Leczenie biegunek – praktyczne spojrzenie na możliwości i ograniczenia terapeutyczne. *Przew. Lek.* 2001, 4(5): 60–65.
14. Rabiej E., Żabka A., Karczewska K.: Acrodermatitis enteropathica przypadek 12-miesięcznego chłopca z prawidłowym poziomem cynku w surowicy. *Pediatr. Wsp.* 2006, 8(4): 237–239.
15. Plic A., Pałucha A.: Interakcje układu glutaminianergicznego z cynkiem. *Farm. Pol.* 2002, 58: 466–470.
16. Wachuła D., Loska K., Gorka A., Nowakowska M., Kwapiński J.: Zawartość miedzi i cynku we włosach łonowych kobiet w okresie okołoporodowym. *Bromat. Chem. Toksykol.* 2008, 2: 183–189.
17. Ziemiański Ś. (red): *Normy żywienia człowieka. Fizjologiczne podstawy*. Wyd. PZWL, Warszawa 2001.
18. Piotrowska-Jastrzębska J., Piotrowska-Depta M., Borowska J., Kaczmarek M., Markiewicz R., Hukałowicz K.: Ocena zawartości cynku i miedzi u dzieci z różną manifestacją kliniczną alergii pokarmowej. *Nowa Padiatria* 2004, 1: 13–17.

19. Szostak-Węgierek D.: Znaczenie prawidłowego żywienia kobiety w czasie ciąży. *Żyw. Człow. Metab.* 2004, 31: 160-171.
20. Horst-Sikorska W.: Standardy diagnostyki i leczenia pierwotnej wtórnej osteoporozy. *Przew. Lek.* 2007, 2: 64-69.
21. Kubera M.: Rola zaburzeń immunologicznych wywołanych brakiem cynku w etiologii depresji. *Farm. Pol.* 2002, 58: 475-480.
22. Floriańczyk B., Karska M.: Poziom cynku oraz aktywność fosfatazy zasadowej u dzieci z zapaleniem dolnych dróg oddechowych. *Przeg. Pediatryczny* 2001, 31: 2.
23. Mik E., Stopiński M., Mrozińska M.: Przeziębienie. *Przew. Lek.* 2003, 6(9): 20-27.
24. Niedzielska G., Caruk K., Pasternak K., Szczepański D.: Pierwiastki śladowe w procesach zapalnych krtani. *Journal of Elementology* 2004, 9(4): 639-646.
25. Nowak G., Szewczyk B.: Rola cynku w mechanizmie działania leków antydepresyjnych. *Farm. Pol.* 2002, 58: 481-486.
26. Konopka W., Dobosz P., Kochanowicz J.: Zaburzenia smaku w otolaryngologii. *Otaryn.* 2003, 2(4): 145-149.
27. Bałczewska E., Nowak A.: Zaburzenia smakowe - dysgeusia. *Nowa Stomatologia* 2000: 1-2, 3-8.
28. Kasperczyk A., Ostalowska A., Grucha-Mamczar E., Briker E.: Porównanie stężenia kadmu i selenu we krwi i nasieniu ludzkim. *Bromat. Chem. Toksykol.* 2008, 1: 81-87.
29. Zdrojewicz Z., Wiśniewska A.: Rola cynku w seksualności mężczyzn. *Adv Clin Exp Med.* 2005, 14(6): 1295-1300.
30. Mieszkowska M., Michota-Katulska E.: Suplementy diety - korzyści i działania niepożądane. *Bezpieczeństwo pracy* 2008, 6, 28-30.
31. Galecka E., Mrowicka M., Malinowska K., Galecki P.: Wybrane substancje nieenzymatyczne uczestniczące w procesie obrony przed nadmiernym wytwarzaniem wolnych rodników. *Pol. Merk. Lek.* 2008, 147: 269-272.
32. Wolski T., Kalisz O., Gerkowicz M., Smorawski M.: Rola i znaczenie antyoksydantów w medycynie ze szczególnym uwzględnieniem chorób oczu. *Post. Fitoterapii* 2007, 2: 82-90.
33. Czeczot H., Skrzycki M., Ścibor D., Podsiad M.: Aktywność izoenzymów dysmutazy nadadtlenkowej u chorych z nowotworami przewodu pokarmowego. *Adv Clin Exp Med.* 2005, 14(4): 731-737.
34. Barinow-Wojewódzki A., Mielczak G.: Ocena wpływu rehabilitacji ruchowej na stan biopierwiastków oraz potencjał antyoksydacyjny u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuc. *Współczesna onkologia* 2008, 12(2): 77-82.
35. Goch A., Goch J.H.: Cynk w chorobach układu krążenia. *Pol. Przeg. Kardiolog.* 2004, 6(2): 209-213.
36. Suliburska J., Duda G.: Żywieniowe czynniki rozwoju pierwotnego nadciśnienia tętniczego. *Bromat. Chem. Toksykol* 2006, 3: 205-210.
37. Ostrowska-Nawaryn L., Rutkowski M., Fijałkowski P., Błaszczyk J., Majczyk M., Nawaryn T.: Status antyoksydacyjny a stężenia pierwiastków śladowych u młodzieży z podwyższonym ciśnieniem tętniczym. *Pol. Merk. Lek.* 2007, 136: 255-258.
38. Baran E.: Wybrane choroby paznokci. *Przew. Lek.* 2000, 6: 67-70.
39. Kleszczewska E., Jabłońska-Trypuć A.: Wpływ suplementacji aplikacji metali na skórę. *Farm. Przeg. Naukowy* 2008, 6: 24-25.
40. Juszek-Piekut M., Możdziej A, Stojko J.: Czerniak złośliwy - czynnik ryzyka. *Ann. Acad. Med. Siles.* 2005, 59(3): 192-197.
41. Błaszczyk K., Ciba J., Złotajkin M.: Zastosowanie tlenków tytanu i cynku jako filtrów słonecznych w kremach do opalania. *Pol. J. Cosmetol.* 2006, 9(2): 110-117.
42. Olek-Skab K., Hawrylak A., Czarna-Operacz M.: Wybrane zagadnienia z zakresu starzenia się skóry. *Post. Derm. i Alerg.* 2008, 5: 226-234.
43. Dorosz A., Lukasiak J., Jodłowska-Kaszewska J., Świątkowska-Stodulska R.: Skład pierwiastkowy włosów w zaburzeniach metabolicznych. *Pol. J. Cosmetol.* 2005, 8(2): 115-123.
44. Radomska K., Dunicz-Sokołowska A., Graczyk A.: Badania nad zawartością biopierwiastków i metali toksycznych w organizmach (włosach) dzieci polskich w wieku 1-5 lat. *Journal of Elementology* 2005, 10(1): 129-146.
45. Wlazlak E., Dunicz-Sokołowska A., Surkont G., Stetkiewicz T., Graczyk A.: Analiza stężeń cynku we włosach w okresie około menopauzalnym. *Przeg. Menopauzalny* 2007, 4: 220-222.
46. Joss-Wichmann E., Broniarczyk-Dyła G.: Współczesne poglądy na etiopatogenezę łysienia plackowatego. *Post. Derm. Allergol.* 2005, 22(4): 189-198.
47. Szponar L., Stoś K., Oltanewski M.: Suplementy diety w żywieniu dzieci i młodzieży. *Pediatr. Współcz. Gastroenterol. Hepatol. Żywniecie dziecka* 2007, 9(1): 41-44.
48. Jarosz A., Jarosz O.: Suplementy diety. *Ordynator leków* 2006, 7-8: 57-58.
49. Rogóż A.: Właściwości fizykochemiczne gleb i zawartość pierwiastków śladowych w uprawianych warzywach. Cz. II. Zawartość miedzi, cynku i kadmu oraz manganu w warzywach. *Zeszyty Prob. Post. Nauk Rol.* 2003, 493: 471-48.
50. Pałczyński C.: Astma wywołana przez związki chemiczne o małej masie cząsteczkowej. Cz. II, *Alergia* 2010, 1: 12-17.
51. Skłodowska A., Szaflik J.: AMD - profilaktyka i leczenie. *Okulistyka - suplement* 2007, 08.
52. Wolski T., Kalisz O., Gerkowicz M., Smorawski M.: Rola i znaczenie antyoksydantów w medycynie ze szczególnym uwzględnieniem chorób oczu. *Post. Fitoterapii* 2007, 2: 82-90.
53. Gwinner R.: Halitoza - powszechna choroba jamy ustnej. *Farm. Przeg. Naukowy* 2007, 7-8, 32-35.
54. Litwin T., Członkowska A.: Choroba Wilsona - obraz kliniczny, diagnostyka i leczenie. *Post. Nauk Med.* 2012, 1: 34-44.

Lekarstwo na zaćmę Aglajasa z Bizancjum

Konrad Tadańczyk¹, Krzysztof Tomasz Witczak²

¹ Katedra Prawa Rzymskiego Uniwersytetu Łódzkiego

² Zakład Językoznawstwa i Indoeuropeistyki Uniwersytetu Łódzkiego

Adres do korespondencji: Konrad Tadańczyk, Uniwersytet Łódzki, Wydział Prawa i Administracji, Katedra Prawa Rzymskiego, ul. Kopcińskiego 8/12, 90-232 Łódź, e-mail: TKTadańczyk@wpia.uni.lodz.pl

Już od starożytności lekarze należeli do elity intelektualnej każdego społeczeństwa. Oprócz wykształcenia zawodowego byli oni świetnie obeznani z literaturą i sztuką, a wielu z nich sięgało po pióro zarówno z potrzeby serca, jak i z zamiłowania zawodowego. Byli też medycy, którzy tworzyli nie tylko nowe lekarstwa, ale także poetyckie recepty mające być z założenia tekstami promującymi ich własne osiągnięcia. Moda na tego rodzaju elitarną twórczość pojawiła się wraz z epoką hellenistyczną (III-I w. p.n.e.), która charakteryzowała się kunsztem i wirtuozerią formalną, a zarazem wyszukaną erudycją, zrozumiałą jedynie dla osób posiadających odpowiednie wykształcenie. Dynamiczny rozwój nauk szczegółowych, w tym także medycyny, silnie wpływał na wyrafinowany, wykwintny i przesadnie uczony styl twórczości literackiej. Poezja hellenistyczna, przeznaczona z natury rzeczy dla przygotowanego literacko odbiorcy, lubowała się w zagadkach, igraszkach intelektualnych, opowieściach etiologicznych. Z tego też powodu podejmowała często tematykę mitologiczną, promując zwłaszcza rzadkie warianty podań i lokalne opowieści [1].

Wśród utworów poetyckich, jakie pozostawiła nam epoka hellenistyczna i epoka cesarstwa rzymskiego, znajdują się recepty poetyckie ułożone przez lekarzy. Stanowiły one, z jednej strony, swego rodzaju zabawę intelektualną polegającą na przekazywaniu wiedzy medycznej w formie wierszowanej, z drugiej, stawały się przyciągającymi uwagę drobiazgami literackimi pisanymi w celach promocji własnych osiągnięć medycznych. Godne odnotowania są dwie recepty zawierające zagadki mitologiczne: *Lekarstwo przeciwbólowe* Filona z Tarsu i elegia *Lek na zaćmę* Aglajasa z Bizancjum.

W piśmiennictwie polskim zwrócono już uwagę na poetycką receptę Filona i Eudemosa, ale elegia Aglajasa dotychczas nie doczekała się opracowania

Aglaias of Byzantium and his medicine for cataract · Aglaias, an unknown physician from Byzantium, wrote a receipt for preparing his medicine for cataract as an poem of 14 elegiac couplets (28 verses). This drug contains 13 different ingredients. Aglaias' receipt seems a typical Hellenistic poem, as it is written in an obscure language and includes many puns, enigmatic puzzles and mythological references.

Keywords: cataract, pharmacology, ancient history of medicine.

© Farm Pol, 2014, 70(7): 367–370

naukowego [2, 3]. Z tego powodu w naszym artykule zamierzamy przedstawić zarówno autora tej niecodziennej, dwudziestoosmiowersowej recepty, jak i omówić jej treść i zawartość.

Zdaniem wydawców *Supplementum Hellenisticum*, twórca tej elegii nazywał się Aglajasa ('Αγλαΐας) lub Aglaidas ('Αγλαΐδας) [4]. Chociaż obie formy imienia są dopuszczalne metrycznie, wydawcy pierwszą z nich uznali za podstawową i wprowadzili do tekstu poetyckiego. Autor sam się przedstawia w wersie początkowym jako Bizantyjczyk (gr. Βυζάντιος). Oznacza to zapewne, że pochodził z miasta Bizancjum lub tam praktykował, ale nie ma pewności, gdzie nauczył się sztuki medycznej i czy całe życie spędził w Bizancjum.

Antyczne scholia przekazują, że Aglajasa z Bizancjum był uczniem lekarza Aleksandra Filaleteasa z Laodikei, który z kolei zdobywał wykształcenie medyczne pod kierunkiem Asklepiadesa z Bitynii. Na tej podstawie można określić, że Aglajasa działał w I wieku naszej ery, prawdopodobnie za panowania cesarzy rzymskich Klaudiusza i Nerona [5].

Starożytność przekazała zarówno poetycką receptę Aglajasa, jak i jej wersję zapisaną prozą. Aglajasowy przepis na lek przeciw zaćmie, a także inną jego receptę stosowaną w chorobach oczu, zapisał potomności Aecjusz z Amidy w swoim

dziele medycznym *Iatrica* [6]. Wypływająca z treści wszystkich recept znajomość przedmiotu, a także fakt zachowania utworu poetyckiego u potomnych, wydaje się świadczyć o specjalistycznym przygotowaniu Aglajasa w zakresie okulistyki. Taka specjalizacja istniała już w starożytności grecko-rzymskiej. Ze źródeł antycznych wynika jednoznacznie, że Aglajas był lekarzem specjalizującym się w okulistyce i mającym szczególne osiągnięcia w wynajdowaniu nowych leków na choroby oczu. Okulistyczne dokonania Aglajasa docenili potomni i przechowali pamięć o nich aż do naszych czasów.

Treścią elegii Aglajasa jest przepis na lekarstwo zapobiegające katarakcie, które może być stosowane od chwili, „kiedy zaćmy symptomy pojawią się pierwsze”. Omawiany utwór został napisany wyrafinowanym językiem literackim, pełnym zagadek i niezbyt jasnych odniesień do mitologii starożytnej Grecji. Dzięki zachowanym scholiom wierszowaną receptę Aglajasa z Bizancjum można w dobie obecnej stosunkowo łatwo rozszyfrować i objaśnić. Utwór nie może być wprawdzie uważany za wybitne literackie osiągnięcie, ale jednocześnie nie można zaprzeczyć, iż jest on zgrabnie i żywo napisanym poematem, pełnym erudycyjnych odniesień. Warto nim się zająć ze względu na nietypową treść (recepta medyczna) i niejasno sygnalizowane wątki mitologiczne.

Oto oryginalny tekst elegii Aglajasa z Bizancjum [4, 7–9]:

*Ἀγλαΐας τόδε σοι Βυζάντιος ἔσθλον ἰάλλω
 ἰητήρ ἑτάρω δῶρον ἀοιδοπόλω,
 ὀφθαλμῶν μὲν ἄκος, Δημήτριε, τῶν ὑποχέισθαι
 ἀρχομένων, ὑπ' ἐμῆς δ' εὐρεθὲν εὐμογίης,
 καὶ σοὶ δ' ἔξοχον ἔσται ἐς ἄχθεα, παντί τ' ὄνειρα
 παρμόνιμον, κάμψης ἄχρι κε νῆς πλέοντας.
 ὄσσα δ' ἔχει θρόνα λέξαι ἔοικέ μοι, ὡς ἐπαρήγειν
 χρῆσαντι σθεναρῆ σύνθεσις ἦδε πέλει.
 ἄνθους μὲν χαλκοῦ πεντάβολον, ἰσοβαρῆς δὲ
 τοῦ σοδοηλήτου τὴν ἐρατὴν γενέτιν.
 καὶ μείον τούτων ὀβολῶ στρογγυλμα πυραιθῆς
 πρόσθεσ ὁ Καλλατικοῖς ἄλδεται ἐν δαπέδοις.
 καὶ δύο διδράχμω, τὸ μὲν ἐκ ξανθότριχος ἄνθους,
 αἴνυσο δ' ἐκ μηδέων θάτερον ἵπποδάμου,
 ἡμίσταθμον ὅτου πατρὸς ψευδωνύμου ἔστω,
 ὃς γῆμαι δμωῆς νίει δῶκε κόρην.
 στήσον δ' αὐτὸν ἐν ἡμίσει τοῦ προτέρου
 ἄχθος· ἄγε στάχυος <Σ>ινδογενοῦς ὀβολόν.
 διστάσιος δ' αὐτῶ πελέτω λίθος εἰαρήτης,
 διστάσιον δ' ἀφροῦ θρύμμα Φακουσιακοῦ.
 σὺν δὲ τριάκοντα δραχμαῖς ἔτι καὶ δύο μίση
 ὀλκάς ἐξ ἄνθους νάμασι πηγὸς ἀλός.
 καὶ Ἰζακορίσου Μούσαις ἰσάριθμον ὄπισμα
 δραχμῶθεν ἔστω σοὶ συγκατακρινάμενον
 τετραμόρου κοτύλης ὃ τιτύσκειται οὐ διὰ χειρῶν*

*ἐν δαπέδοις Ἀκτῆς ἀλλὰ διὰ στομάτων.
 λεία δὲ πάντα καθ' ἐν τρίψας ἀνάμισγε σὺν ὑγροῖς
 τημελέως τ' ἀπόθου τεύχος ἐς ἀργύρεον.*

Tłumaczenie polskie:

Lek na zaćmę

Ja, Aglajas z Bizancjum, dar przesyłam Tobie,
 Druhu mój, Demetriuszu, który cenisz wiersze,
 Bom odkrył lek na oczy, pomocny w chorobie,
 Kiedy zaćmy symptomy pojawią się pierwsze.
 5 Ulży Tobie w cierpieniach, bo każdemu zgoła
 Niesie ulgę, aż dojdiesz do dnia ostatniego.
 Warto powiedzieć, jakie lek zawiera ziola
 I jaka ich mieszanka ratuje chorego.
 Weź pięć oboli kwiatu miedzi, pięć z mateczki
 10 Milej, która przez dzika utraciła syna,
 Dodaj ujmując obola ogniste kuleczki
 Rośliny, która w Indiach rośnie na równinach.
 Dołącz dwie drachmy kwiecica złotawowłosego
 I tyleż samo z jąder poskramiacza koni,
 15 A połowę tej wagi z ojca ukrytego,
 Który córkę do ślubu z synem służki skłonił.
 Dopelnij pół obola soku dość cierpkiego,
 Weź obol kłosa, który w Indiach jest zrywany,
 Dodaj podwójną wagę kamienia krwistego
 20 Oraz dokładnie tyleż fakusyjskiej piany.
 Do trzydziestu drachm wagi dwie domieszaj równo
 Holki z kwiatu „pian morskich” niesionych
 przez fale.
 Soku zakoryjskiego weź liczbę drachm równą
 Muzom i nadto ćwiartkę kotuli też nalej
 25 Tego, co jest tworzone wyłącznie ustami
 I bez rąk używania na attyckiej niwie.
 Gładko wszystko utarłszy, zmieszaj to z płynami
 I w naczyniu ze srebra umieść lek troskliwie.
 (przełożył z języka greckiego
 Krzysztof Tomasz Witczak)

Przedstawiany tu poetycki przekład utworu ukazuje nam wszelakie trudności interpretacyjne i zagadki, z jakimi musiał się zmierzyć odbiorca tego literackiego drobiazgu. Bez szczegółowego rozbioru nie potrafimy ani wskazać wszystkich składników zachwalanego leku na zaćmę, ani w pełni zrozumieć mitologicznych odniesień autora. Utwór składa się z dwóch części: (1–8) oraz (9–28), które wymagają krótkiego omówienia.

Już na wstępie utworu (w. 1) autor przedstawia się, wskazując jednoznacznie, skąd pochodzi i kim jest. Swoje słowa kieruje do przyjacielu, niejakiego Demetriusza, który był również miłośnikiem poezji lub poetą. Nie wiadomo, czy ów Demetriusz był także lekarzem, czy tylko łączyło ich wspólne zamiłowanie do literatury. Celem napisania recepty przez Aglajasa była chęć pomocy

przyjacielowi w chorobie oczu, na jaką ów najprawdopodobniej cierpiał. Aglajas podaje, iż wyznalezienie tego medykamentu wymagało od niego wiele trudu. Wskazuje także na jego niebywałą skuteczność. Początek utworu (w. 1–8) jest zatem swoistą „autoreklamą” Aglajasa jako lekarza-okulisty i zarazem promocją wynalezionego przez niego leku na zaćmę.

Następnie (w. 9–26) autor wymienia składniki lekarstwa i opisuje sposób jego przyrządzenia, przy czym niektóre komponenty wskazuje za pomocą niezbyt zrozumiałych nawiązań o charakterze mitologicznym. Wagę danego składnika, którego należy użyć, podaje w obolach i drachmach. Te jednostki wagowe były pospolicie wykorzystywane w medycynie antycznej.

Składnik pierwszy: *Weź pięć oboli kwiatu miedzi* (w. 9). Termin *kwiat miedzi* (χαλκοῦ ἄνθος) oznacza siarczan miedzi. Nosi on nazwę kwiatu, ponieważ jego roztwór tworzy podczas krystalizacji charakterystyczne wzory przypominające kwiaty.

Składnik drugi: *pięć [oboli] z mateczki milej, która przez dziką utraciła syna* (w. 9–10). Autor odwołuje się w tym miejscu do antycznego mitu, opowiadającego o śmierci Adonisa ranionego podczas polowania przez dziką, zesłanego przez urażoną Afrodytę. Matką Adonisa była królowna syryjska Myrra lub Smyrna [7, 6]. Imię matki Adonisa zastępuje w tym przypadku grecką nazwę *myrra* lub *smyrna* (gr. μύρρα, σμύρνα), oznaczającą żywicę otrzymaną z balsamowca mirry (*Commiphora abyssinica* Engl.).

Składnik trzeci: *Dodaj ujmując obola ogniste kuleczki rośliny, która w Indiach rośnie na równinach* (w. 11–12). Chodzi tu o pieprz (gr. πέπερι), w dobie antycznej sprowadzany najczęściej z Indii. W medycynie stosuje się owoce pieprzu, w tym wypadku indyjskiego. Poeta przedstawia je jako kuleczki ogniste ze względu na to, że owoce pieprzu mają palący smak.

Składnik czwarty: *Dołącz dwie drachmy kwiecica złotawowłosego* (w. 13). Chodzi tu bez wątpienia o szafran (gr. κρόκος). Aglajas opisując szafran, nawiązuje do opowieści mitologicznej, według której chłopiec o imieniu Krokos (‘Szafran’) został zamieniony w kwiat szafranu [7]. Galen przytacza nieco inną wersję mitu, zgodnie z którą ów Krokos został przypadkiem zabity przez boga Hermesa, a z jego krwi wyrósł kwiat szafranu o żółtym kolorze [8].

Składnik piąty: *I tyleż samo z jąder poskramiacza koni* (w. 14). W mitologii greckiej najslawniejszym poskramiaczem koni był Kastor (gr. Κάστωρ), jeden z boskich bliźniąt zwanych pospolicie Dioskurami [9]. W tym przypadku postać mitologiczna symbolizuje bobra, którego grecka nazwa

(gr. κάστωρ) brzmi tak samo jak imię bohatera. Aglajosowi chodziło, rzecz jasna, o kastoreum, czyli strój bobrowy będący wydzieliną napletkowych gruczołów bobra. Kastoreum było stosowane w dawnej medycynie w postaci czerwono-brązowego proszku. Obecnie ma zastosowanie w przemyśle perfumeryjnym. Aglajas przedstawia ten specyfik w postaci dość dziwacznej mitologicznej zagadki („jądra poskramiacza koni”).

Składnik szósty: *A połowę tej wagi z ojca ukrytego, który córkę do ślubu z synem służki skłonił* (w. 15–16). Poeta przywołuje tu postać mitycznego bohatera Alektora (gr. Αλέκτωρ), który wydał swoją córkę za Megapentesa, niesłubnego syna Menelaosa, zrodzonego z niewolnicy [7]. W imieniu ojca została ukryta nazwa koguta (gr. ἀλέκτωρ). Bez wątpliwości Aglajosowi chodziło w tym przypadku o żółć kogucią (gr. χολή ἀλεκτορίδος), która była powszechnie stosowana jako lekarstwo w starożytności.

Składnik siódmy: *Dopelnij pół obola soku dość cierpkiego* (w. 17). Sok z niedojrzałego winogrona lub niedojrzalej oliwki (gr. ὀμφάκιον) według starożytnych pomagał na oczy [10].

Składnik ósmy: *Weź obol kłosa, który w Indiach jest zrywany* (w. 18). Aglajas ma na myśli walerianę indyjską (gr. νάρδος Ἰνδική), zwaną niekiedy szpikanardem. Nasienie tej rośliny (*Nardostachys jatamansi* [D. Don] DC) jest używane w celach leczniczych do czasów dzisiejszych.

Składnik dziewiąty: *Dodaj podwójną wagę kamienia krwistego* (w. 19). Pod pojęciem „krwistego kamienia” kryje się hematyt (‘tlenek żelaza’), który wykazuje czerwony kolor podobny do barwy krwi.

Składnik dziesiąty: *Oraz dokładnie tyleż fakusyjskiej piany* (w. 20). Autorowi recepty chodziło o sodę (gr. νίτρον), która była nazywana „pianą fakusyjską” (gr. ἄφρος Φακουσιακός). Epitet pochodzi od miasta Fikusaj, leżącego w Egipcie.

Składnik jedenasty: *Do trzydziestu drachm wagi dwie domieszaj równo holki z kwiatu „pian morskich” niesionych przez fale* (w. 21–22). Piana morska (gr. ἄλς ἄχνη) była substancją stosowaną w wielu lekach złożonych. Była ona mieszaną różnych gatunków glonów morskich.

Składnik dwunasty: *Soku zakoryjskiego weź liczbę drachm równą Muzom* (w. 23–24). Sok zakoryjski, zwany inaczej opobalsamum (gr. ὀποβάλαμον), określa żywicę pozyskiwaną z drzewa balsamowego (gr. βάλαμον, *Commiphora gileadensis* [L.] C. Chr. syn. *Commiphora opobalsamum* [L.] Engl.).

Składnik trzynasty: *i nadto ćwiartkę kotuli też nalej tego, co jest tworzone wyłącznie ustami i bez rąk używania na attyckiej niwie* (w. 24–26). W ten opisowy i nieco zagadkowy sposób Aglajas określa

miód attyki (gr. μέλι Ἀττικόν), wytwarzany przez pszczoły na górze Hymettos. Miód jest środkiem powszechnie stosowanym w leczeniu od czasów starożytnych jako substancja słodząca, zbarwiająca leki. W dobie antycznej miód attyki cieszył się ogromnym uznaniem i był uważany za najlepszy pod względem smakowym i leczniczym.

W dwóch końcowych wersach (w. 27–28) znalazła się informacja, że lekarstwo należy wymieszać na gładką masę, tak aby się nie zbryliło, i umieścić je w naczyniu ze srebra w celu bezpiecznego przechowania.

Po odcyfrowaniu współczesny zapis tej recepty przedstawia się następująco:

Recepta Aglajasa

Siarczanu miedzi	cupri sulfurici	2,85g
Mirry	myrrhae	2,85
Pieprzu	fructus piperis albi	2,28
Szafranu	stigmae croci	6,82
Stroju bobrowego	Castrorei	6,82
Koguta żółci	fellis	3,411
Soku z niedojrzałych winogron	omphacii	3,411
Nardu indyjskiego	spicae nardi	0,568
Hematytu	haematitis	1,136
Sody	natrii dicarbonici	1,136
Piany morskiej	algae	109,15
Soku z drzewa balsamowego	opobalsami	30,70
Miodu jedną kotyle	0,274 l	36,4 g

Wersja recepty, zapisana prozą i pieczołowicie zachowana u Aecjusza z Amidy, wygląda następująco:

Siarczanu miedzi oboli 5	2,85
Mirry oboli 5	2,85
Pieprzu oboli 5	2,85
Szafranu drachmy 2	6,82
Stroju bobrowego drachmy 2	6,82
Koguta żółci drachmę 1	3,411
Soku z niedojrzałych winogron drachm 6	20,47
Nardu obol 1	0,568
Hematytu obole 2	1,136
Sody obole 2	1,136
Piany morskiej drachm 32	109,15
Soku z drzewa balsamowego tyle co miodu uncji 5	136,44

Lekarstwo Aglajasa miało postać mazidla (*linimentum*) lub koryllium (*coryllium*) albo roztworu (*solutio*).

Nie ulega wątpliwości, że wszystkie podane składniki leku na zaćmę miały (lub mają) zastosowanie lecznicze. Powstaje jednak pytanie, czy ten medykament mógł być skuteczny w leczeniu oczu, a w szczególności katarakty. Czy ten lek mógł powstrzymać rozwój choroby w jej początkowym stadium? Czy pomagał on ludziom cierpiącym na zmętnienie soczewki oka, względnie na zbliżone dolegliwości oczu? Nie można odpowiedzieć na te pytania ani w sposób negatywny, ani aprobatywny. Jediną skuteczną metodą jest operacyjne usunięcie zaćmy. Tego typu zabiegi stosowano i opisywano już w starożytności [11]. Wiadomo, że operacje usunięcia zaćmy przeprowadzał Demostenes Filaletes (ok. 20 p.n.e. – 50 n.e.), lekarz-okulista należący do szkoły herofilejskiej, a pierwszy zachowany opis takiej operacji wyszedł spod pióra Celsusa, rzymskiego encyklopedysty z I w. n.e. [12, 13]. Ostateczny werdykt, czy lek Aglajasa z Bizancjum mógł być skuteczny w leczeniu zaćmy lub innych dolegliwości oczu, byłby możliwy dopiero po przeprowadzeniu badań laboratoryjnych i klinicznych.

Nawet jeśli lek Aglajasa na zaćmę jest nieskuteczny z punktu widzenia współczesnej farmakologii, to i tak zachowana poetycka recepta pozostaje świadectwem głębokiej erudycji i wyjątkowego wyrobienia literackiego przedstawicieli antycznej medycyny.

Otrzymano: 2014.05.29 · Zaakceptowano: 2014.06.07

Piśmiennictwo

- Podbielski H.: Literatura Grecji starożytnej. Tom 1: Epika – liryka – dramat. Lublin: Towarzystwo Naukowe KUL, 2005.
- Tadajczyk K. T.: Lekarstwo przeciwbólowe Filona z Tarsu. *Farmacja Polska* 2002, 58(24): 1131–1135.
- Tadajczyk K. T.: Eudemos – lekarz, intrygant, poeta. *Farmacja Polska* 2003, 59(24): 1103–1105.
- Lloyd-Jones H., Parsons P.: *Supplementum Hellenisticum*. Berlin, Walter de Gruyter, 1983.
- Wissowa G. (Hrsg.): *Paulys Real-Encyclopädie der classischen Altertumswissenschaft*, Band I. Stuttgart: J. B. Metzlerscher Verlag, 1894.
- Olivieri A.: *Aëtii Amideni Libri medicinales V–VIII. CMG VIII 2*. Berlin, Akademie Verlag 1950.
- Grimal P.: *Słownik mitologii greckiej i rzymskiej*. Wyd. 2. Wrocław: Zakład Narodowy im. Ossolińskich 1990.
- Kühn C. G.: *Claudii Galeni opera omnia*. Vol. XII. Leipzig: Knobloch 1826.
- Kempiński A. M.: *Encyklopedia mitologii ludów indoeuropejskich*. Warszawa: Iskry 2001.
- García Valdés M.: *Dioscórides. Plantas y remedios medicinales (De materia medica)*. Libros IV–V. Madrid: Editorial Gredos 1998.
- Russo L.: *Zapomniana rewolucja. Grecka myśl naukowa a nauka nowoczesna*. Kraków: Towarzystwo Autorów i Wydawców Prac Naukowych UNIVERSITAS 2005.
- von Staden H.: *Herophilus. The Art of Medicine in Early Alexandria*. Cambridge. Cambridge University Press 1989.
- Magnus H.: *Die Augenheilkunde der Alten*. Breslau, J. U. Kern 1901.

O wystawach obrazów mgr farm. Doroty Krystyny Pastok-Chomickiej w Muzeum Farmacji w Poznaniu i w Bielsku-Białej (na XXIII Sympozjum Historii Farmacji) – „KWIATY POLSKIE”

Jan Majewski

Nielatwo mówi się i pisze o obrazach, które tak naprawdę na nowo malują się w nas, bo każdy dostrzeże na pewno coś innego i „przeczyta” po swojemu. Świat „Kwiatów” mgr farm. Doroty Krystyny Pastok-Chomickiej (z Kołobrzegu), to dzieła malowane w oleju, a więc wymagające dużo czasu i cyzelowania oraz w akrylu, akwareli i piórkiem.

Dwanaście obrazów zaprezentowano z udziałem Autorki na wystawie w Muzeum Farmacji w Poznaniu (9–30 maja 2014 r.). Poznańskiemu wernisażowi, na zebraniu Sekcji Historii Farmacji, towarzyszyły specjalnie przygotowane wiersze o kwiatach trzech uznanych poetek: dr farm. Marii Ellnain-Wojtaszek, Edyty Kulczak i Magdaleny Marii Poczaj. Następnie wystawę przeniesiono na XXIII Sympozjum Historii Farmacji do Bielska-Białej (5–7 czerwca br.), gdzie również cieszyła się dużym zainteresowaniem.

Kuratorem obydwu wystaw był dr n. farm. Jan Majewski. Zarówno w Poznaniu, jak i Bielsku-Białej wszyscy otrzymali okolicznościowy folder, w którym można było zapoznać się z notką biograficzną i dorobkiem artystycznym mgr farm. D. K. Pastok-Chomickiej (ponad 30 wystaw indywidualnych i cztery zbiorowe). Oceniając jej twórczość, prof. Jerzy Woy-Wojciechowski napisał: *Sztuka medycyny i sztuki piękne są najwspanialsze. Cudownie, iż Pani Dorota pełni je obie i to tak doskonale.*

Za najcenniejszy obraz Autorka uznaje „Bramę”, bo swój ślad zaznaczył na płótnie jej syn Julek, który miał może 5 lat (i domalował swoje wrażenia).

Cykl „Irysy” – większe obrazy, wykonane zostały farbami olejnymi (żółty i ciemna czerwień). Irysy, różowy i bordowy, namalowała akrylem.

Uwielbiam irysy, robię zdjęcia i potem maluję, przy czym trochę dodając coś od siebie – wyjaśniała podczas wernisażu w Muzeum Farmacji w Poznaniu

(9 maja br.). Zaraz potem dodała: *Umbelliferae, to coś, co zawsze mnie frapowało, aby namalować w porze zimowej, jeżeli obraz zostanie tak*



Folder wystawy. Wyk. Krzysztof Styszyński



Wernisaż poznański: (od prawej) mgr farm. Dorota K. Pastok-Chomicka, dr n. farm. Jan Majewski, dr farm. Maria Ellnain-Wojtaszek.
Archiwum



Organizatorzy Sympozjum w Bielsku-Białej, 2014:
(od prawej) dr farm. Andrzej Wróbel, wiceprzewodniczący Zespołu Sekcji Historii Farmacji, mgr farm. Lidia Maria Czyż, przewodnicząca Zespołu Sekcji Historii Farmacji, dr n. farm. Barbara Uniejewska, przewodnicząca Komitetu Organizacyjnego Sympozjum, dr n. farm. Jan Majewski.
Archiwum

odebrany, będzie to dla mnie sukcesem. Mała chatka to namiastka dużej chaty, która obecnie wisi u moich rodziców w domku, malowałam taką z kwitnącymi bzami, jaśminami i malwami.

Drugim prezentowanym cyklem są baletnice. Ich zwiewność, lekkość, czystość i jasność od dawna fascynuje Panią Magister – po przeczytaniu książki „Tancerka Degasa”. Kathryn Wagner natchnęła, aby namalować swoją wersję obrazu, tym bardziej że tancerki Degasa są dla mnie za ciężkie i szare. Uwielbiam malować kwiaty, myślę, że jeżeli spodobały się te obrazy, mogę się zobowiązać do przygotowania wystawy z magnoliami – akwarela z piórkiem. A maluję przy świetle sztucznym, kiedy wszelkie prace domowe są wykonane, a syn śpi. Tworzę dwa, rzadko trzy dni, stale coś poprawiam, przelewam swój pomysł... – tyle oszczędnie, ale i konkretnie stwierdziła Artystka, która – a jestem przez Nią upoważniony – zaprasza wszystkich do swojego kolorowego ogrodu kwiatów. Baletnice dodają polotu i piękna obrazom – zresztą mieliśmy możliwość przekonać się o tym „na własne oczy”.

Dorobek artystyczny mgr farm. D. K. Pastok-Chomickiej stanie się jednym z elementów pracy magisterskiej „Artystyczno-malarska twórczość polskich farmaceutów; Wiesław Fusek (Biecz), Alina Wawrzosek (Lublin), Ewa Piasecka-Kudłacik (Warszawa), Dorota Pastok (Kołobrzeg)”, realizowanej w Zakładzie Historii Nauk Medycznych Uniwersytetu Medycznego w Lublinie (promotor: dr n. farm. Andrzej Wróbel) i na pewno trafi na IX edycję corocznego „Przeglądu Prac Magisterskich z Zakresu Historii Farmacji w Warszawie (5 grudnia 2014 r.).

W Bielsku-Białej uczestnicy XXIII Sympozjum zakupili trzy obrazy i... złożyli następne zamówienia.

Do wypielęgnowanego ogrodu mgr farm. D.K. Pastok-Chomickiej warto (po)wracać o każdej porze roku. Dużo tam pąków, kwiatów i nadziei.

dr n. farm. Jan Majewski – Kurator wystawy
Honorowy Przewodniczący
Zespołu Sekcji Historii Farmacji

Otrzymano: 2014.06.19 · Zaakceptowano: 2014.06.23

Farmaceutyki – pomoc czy zagrożenie dla kobiet w ciąży?

Bartłomiej Niżnik¹, Karolina Gawel², Beata Stanisz¹

¹ Katedra i Zakład Chemii Farmaceutycznej Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

² Wielospecjalistyczny Szpital Wojewódzki w Gorzowie Wlkp.

Adres do korespondencji: Bartłomiej Niżnik, Katedra i Zakład Chemii Farmaceutycznej Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, Collegium Chemicum, ul. Grunwaldzka 6, 60-780 Poznań, e-mail: bniżnik@ymail.com

Stosowanie antybiotyków u kobiet ciężarnych

Najczęstszym powodem stosowania antybiotyków u kobiet w ciąży są zakażenia bakteryjne, które nieleczone mogą niekorzystnie wpływać na rozwój płodu. Około 37% leków stosowanych u kobiet w ciąży stanowią antybiotyki i są najczęściej przepisywanymi lekami zaraz po witaminach [1, 2]. **Tabela 1** przedstawia dane z niektórych krajów europejskich dotyczących stosowania doustnych leków przeciwbakteryjnych w ciąży w podstawowej opiece zdrowotnej. W badaniu Petersena i wsp., prowadzonym w latach 1992–2007 na 114999 ciężarnych pacjentkach, w populacji brytyjskiej zauważono zwiększenie ilości antybiotyków przepisywanych ciężarnym w podstawowej opiece zdrowotnej. Było to spowodowane zwiększeniem stosowania penicylin o szerokim spektrum działania i cefalosporyn. Podstawowe wskazania do antybiotykoterapii, które odnotowano to: zakażenia dróg oddechowych, moczowych, zakażenia skóry i ucha [3].

Ze względu na ryzyko szkodliwego działania na płód leki, w aspekcie ich stosowania w ciąży, zostały zakwalifikowane wg podziału Amerykańskiej

Pharmaceuticals – help or threat to pregnant women? · Pregnant women, like other people, may suffer from many illnesses. Each pathological condition of the body requires treatment and in particular pregnant woman should be under constant and individual care and should not be encouraged to any form of self-treatment. Therapy of pregnant women should take many aspects into consideration. Information about the harmful effects of drugs used during pregnancy is mainly collected from clinical cases, during which their side effects have been revealed. Toxicological studies of new drugs cannot be conducted on pregnant women, hence little is known about the dangers of drugs on the fetus. **Keywords:** pregnancy, antibiotics, COX inhibitors, anti-inflammatory drugs, analgesics.

© Farm Pol, 2014, 70(7): 373–384

Agencji Leków i Żywności (*Food and Drug Administration, FDA*) do pięciu kategorii:

- A – badania kontrolowane przeprowadzone u kobiet w ciąży nie wykazały szkodliwego działania leków na płód;
- B – badania na zwierzętach nie wykazały ryzyka dla płodu, lecz nie potwierdzono tego u kobiet ciężarnych;

Tabela 1. Chemioterapeutyki stosowane u kobiet ciężarnych w niektórych krajach europejskich [3]

Kraj	Okres	% ciężarnych kobiet otrzymujących antybiotyki	% kobiet otrzymujących antybiotyki w każdym trymestrze			Najpopularniejsze antybiotyki
			I trym.	II trym.	III trym.	
Finlandia	1999 r.	24,1	–	–	–	–
Francja	2004–2005 r.	42	–	–	–	amoksylicyna
Niemcy	2000–2001 r.	27	8	12	12	–
USA	1996–2000 r.	39,8	18,3	17,2	17,7	amoksylicyna
Norwegia	2004–2006 r.	–	10	9,5	12	penicyliny
Holandia	1994–2004 r.	–	6	7,5	8,5	–

- C – badania na zwierzętach wykazały działanie niepożądane na płód, lecz nie potwierdzono tego u kobiet ciężarnych – stosowanie, gdy korzyść wynikająca ze stosowania leku u matki przewyższa ryzyko działań niepożądanych u płodu;
- D – istnieje udokumentowane ryzyko dla ludzi, wynikające ze szkodliwego działania na płód, stosowanie jedynie w przypadkach, gdy leki kategorii A, B, C nie mogą być użyte;
- X – leki bezwzględnie przeciwwskazane dla kobiety ciężarnej [4].

Penicyliny

Nie ma wątpliwości, że penicyliny są najczęściej rekomendowaną grupą antybiotyków do stosowania u kobiet w ciąży [5]. Charakteryzują się niewielką toksycznością narządową, łatwo penetrują przez barierę łożyskową, w małym stopniu wydzielane są do mleka (<25%) [1]. W badaniu węgierskim prowadzonym w latach 1980–1996 na dużej populacji kobiet ciężarnych penicyliny stanowiły 84,3% wszystkich antybiotyków [5]. W tabeli 2 przedstawiono przegląd podstawowych penicylin stosowanych u kobiet w ciąży i karmiących.

Wskazania do stosowania penicylin w ciąży są szerokie i obejmują: zakażenia paciorkowcami grupy A, nosicielstwo paciorkowca grupy B (profilaktyka w czasie porodu), przedwczesne pęknięcie pęcherza płodowego, pozaszpitalne zapalenie płuc, zapalenie zatok, oskrzeli, zakażenia dwoinką zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych, zakażenia dwoinką rzeżączki, zakażenia dróg moczowych.

Najczęstsze działania niepożądane to: wysypka, alergie, objawy dyspeptyczne, wstrząs [12].

Stosowanie amoksyliny u kobiet we wczesnej ciąży może się wiązać ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia rozszczepu warg i podniebienia u noworodków, czego nie odnotowano w przypadku stosowania innych penicylin i cefalosporyn [2].

Porównując farmakokinetykę niektórych penicylin u kobiet ciężarnych z nieciężnymi, wykazano zmiany parametrów farmakokinetycznych, m.in. redukcję AUC, okresu półtrwania – $t_{0,5}$, wzrostu klirensu nerkowego i osocznego. Aby uzyskać stężenie terapeutyczne piperacyliny, penicyliny V i ampicyliny we krwi kobiet ciężarnych, należy zwiększyć dawkę lub skrócić przedział dawkowania tych leków (patrz tabela 2) [8, 9, 11].

Wszystkie penicyliny należą do kategorii bezpieczeństwa B.

Karboksypenicyliny i ureidopenicyliny nie są zalecane w ciąży z uwagi na działania niepożądane, tj. trombocytopenię, zaburzenia czynności wątroby i krzepliwości krwi oraz przejściową leukopenię, neutropenię i eozynofilię [1].

Cefalosporyny

Cefalosporyny są po penicylinach drugą najczęstszą grupą antybiotyków rekomendowanych w ciąży [13]. Według klasyfikacji FDA należą do kategorii B. Łatwo i szybko przenikają przez barierę łożyskową, osiągając duże stężenie u płodu i w wodach płodowych, lecz stężenie we krwi kobiety w ciąży jest wyraźnie mniejsze niż u kobiet nieciężarnych

Tabela 2. Charakterystyka penicylin stosowanych w terapii kobiet ciężarnych i karmiących

Antybiotyk	Uwagi	Zalecana modyfikacja dawkowania u kobiet ciężarnych	Możliwość stosowania w okresie laktacji	Piśmiennictwo
Benzylopenicylina	szybkie przenikanie do płodu	1 mln j.m., co 4 godz. w profilaktyce zakażeń paciorkowcem grupy B w trzecim trymestrze ciąży	tak	[1, 6, 7]
Fenoksymetylopenicylina	forma doustna leku	skrócenie przedziału dawkowania – co 6–8 godz. zamiast co 12 godz.	tak	[1, 6, 8]
Penicyliny izoksazolowe				
Dikloksacylina	brak przeciwwskazań do stosowania leku w ciąży	dawkowanie bez zmian	tak	[1, 6]
Kloksacylina	wiązanie z białkami >90% (słabe przenikanie do płodu)	dawkowanie bez zmian	tak	[1, 6]
Aminopenicyliny				
Amoksyliny	dobre przenikanie przez łożysko, połączenia z kwasem klawulanowym nie stosuje się w okresie okołoporodowym	dawkowanie bez zmian	tak	[1, 6, 9]
Ampicylina	całkowicie przechodzi przez łożysko	wzrost dawki lub skrócenie przedziału dawkowania, modyfikacja dawkowania przy niewydolności nerek	tak	[1, 6, 10]
Karboksypenicyliny				
Tikarcylina	stosowanie u ciężarnych kobiet tylko w zagrożeniu życia	modyfikacja dawkowania przy niewydolności nerek	tak	[1, 6]
Ureidopenicyliny				
Piperacylina	słabe przenikanie do płynu owodniowego, stosowanie u ciężarnych kobiet w zagrożeniu życia	wzrost dawki terapeutycznej	tak	[1, 6, 11]

Tabela 3. Charakterystyka cefalosporyn stosowanych w terapii kobiet ciężarnych i karmiących

Antybiotyk	Uwagi	Modyfikacja dawkowania u kobiet w ciąży	Stosowanie u kobiet w okresie laktacji	Piśmiennictwo
Cefalosporyny I generacji				
Cefadroksyl	nie stosować w I trymestrze	wzrost dawki	tak	[1, 6, 13]
Cefaleksyna	nie stosować w I trymestrze	–	tak	[1, 6]
Cefazolina	nie stosować u kobiet z niewydolnością nerek i wątroby, wiązanie z białkami ok. 90%	bez zmian w profilaktyce zabiegów ginekologicznych i położniczych	–	[1, 19]
Cefalosporyny II generacji				
Cefamandol	unikąć w ciąży z powodu hipotrombinemii	–	–	[1]
Cefuroksym	osiąga wysokie stężenie w osoczu płodu i w płynie owodniowym	zwiększenie dawki	tak	[1, 14]
Aksetyl cefuroksymu	uważany za bezpieczny w ciąży w trymestrach: I, II, III	–	tak	[6, 20]
Cefoksytyna	nie stosować w I trymestrze ciąży	–	–	[1]
Cefalosporyny III generacji				
Cefotaksym	nie stosować w I trymestrze	–	tak	[1, 6]
Ceftazidim	nie stosować w I trymestrze	–	tak	[1, 6]
Ceftriakson	przydatny zwłaszcza w ostatnich 3 miesiącach ciąży	dawkowanie bez zmian	tak	[1, 21]

[1]. Analiza stężenia cefradyny, cefuroksymu i cefazoliny wskazuje na potrzebę zwiększenia dawkowania tych leków w ciąży w celu uzyskania stężeń terapeutycznych [14, 15]. Cefalosporyny przenikają do mleka matki w ilości <25%. Amerykańskie Towarzystwo Pediatryczne uznaje stosowanie u kobiet cefalosporyn I i II generacji w celach terapeutycznych podczas karmienia piersią [1].

Cefalosporyny są stosowane przez ciężarne kobiety zgodnie z zaleceniami lekarza w: profilaktyce okołoperacyjnej (cefalosporyny I generacji), zakażeniach dróg moczowych (w tym ostre odmiedniczkowe zapalenie nerek), zapaleniu narządów miednicy mniejszej, zapaleniu opon mózgowo-rdzeniowych, poważnych infekcjach wywołanych przez bakterie Gram-ujemne, sepsie wywołanej przez *Pseudomonas aeruginosa*. Cefalosporyny wykazują oporność krzyżową z penicylinami [6, 12].

Kilka cefalosporyn jest przeciwwskazane w I trymestrze ciąży (tabela 3). Jak dotąd brak spójnych badań odnośnie do występowania wad rozwojowych u płodu kobiet, które stosowały cefalosporyny w I trymestrze ciąży. Einarson i wsp. wykazują możliwość występowania wad wrodzonych u noworodków po ekspozycji kobiet w I trymestrze ciąży na cefaleksynę, cefaklor, ceftriakson, cefuroksym [16]. Jednak inni autorzy, jak: Briggs i wsp. (2002) oraz Czeizel i wsp. (2001) wykazali brak związku pomiędzy stosowaniem cefalosporyn w ciąży a obecnością poważnych wad rozwojowych u płodu i ryzykiem teratogenności [17, 18].

Karbapenemy

Karbapenemy to grupa antybiotyków o szerokim spektrum działania przeciwbakteryjnego, wykazują

aktywność wobec drobnoustrojów tlenowych i bez-tlenowych oraz oporność na działanie β-laktamaz bakteryjnych [6]. Leki te stosuje się w ciąży w infekcjach okołoporodowych i poporodowych. W czasie lub po terapii mogą wystąpić biegunki, wysypka skórna, nudności, ból głowy [12, 22].

Brak jest badań klinicznych potwierdzających bezpieczeństwo stosowania tych leków u kobiet ciężarnych [1]. Wykaz karbapenemów stosowanych u kobiet ciężarnych zamieszczono w tabeli 4.

Aminoglikozydy

Są to antybiotyki bakteriobójcze, których efekt działania i objawy niepożądane są uzależnione od dawki leku [1, 6]. Aminoglikozydy są najczęściej stosowane w zakażeniach bakteriami Gram-ujemnymi, prątkami gruźlicy, w połączeniu z antybiotykami β-laktamowymi, poprzez zwiększenie przepuszczalności dla antybiotyków β-laktamowych [6]. Z uwagi na działanie oto- i nefrotoksyczne nie

Tabela 4. Charakterystyka karbapenemów

Antybiotyk	Kategoria wg FDA	Uwagi	Piśmiennictwo
Imipenem	C	stosowanie w sytuacji zagrażającej życiu, działanie toksyczne w badaniu na ciężarnych małpach, należy zwiększyć dawkę leku u kobiet w ciąży	[1, 19, 22]
Meropenem	B	w ciąży stosować dawkę 1–2 g/24 godz. w formie 3-godz. wlewów dożylnych, brak danych o wydzielaniu leku do mleka kobiety karmiącej	[22, 23]
Doripenem	B	przenika do mleka w niewielkich ilościach, w badaniu na zwierzętach nie wykazuje zagrożenia dla rozwoju zarodka, brak danych o stosowaniu u kobiet w ciąży	[22, 24]
Ertapenem	B	należy przerwać karmienie piersią w trakcie terapii	[22]

powinno się ich stosować dłużej niż 7 dni [1], niektóre rodzaje zakażeń wymagają dłuższego podawania, np. bakteryjne zapalenie wsierdza.

Podczas ciąży dystrybucja antybiotyków aminoglikozydów jest zmniejszona, mimo to leki szybko przenikają do płodu i płynu owodniowego, uzyskując stężenie o połowę mniejsze we krwi kobiety w ciąży [1]. Amikacyna nie jest lekiem teratogennym, ale w badaniu na 391 kobietach ciężarnych z ekspozycją na amikacynę wykazano zaburzenia słuchu u 2,3% noworodków [16]. Gentamycyna jest ototoksyczna i nefrotoksyczna, natomiast nie ma raportów o jej teratogenności [6, 25]. Gentamycyna stosowana w zabiegach cesarskiego cięcia w standardowych dawkach osiąga niedostateczne stężenie we krwi ciężarnych z uwagi na zmienioną farmakokinetykę w ciąży [26].

W analizie Bourgeta i wsp. badano farmakokinetykę tobramycyny u kobiet w II i III trymestrze ciąży i wykazano zwiększony klirens leku, zmniejszony okres półtrwania. Zaproponowano podanie leku w jednorazowej dawce dobowej, wskazując na bezpieczeństwo i brak kumulacji leku w organizmie matki i płodu [27].

Większość autorów nie zaleca stosowania aminoglikozydów w okresie karmienia piersią, pomimo ich słabego wchłaniania z przewodu pokarmowego i niewielkiego stężenia w mleku matki [1].

Makrolidy

Antybiotyki makrolidowe działają bakteriostatycznie, stanowią alternatywę dla chorych uczulonych na penicyliny [28]. Oprócz działania na bakterie Gram-dodatnie, ujemne i atypowe, mają właściwości immunomodulujące i przeciwzapalne [1]. Przegląd makrolidów zawarto w tabeli 5. Wszystkie makrolidy są przeciwwskazane u matek karmiących piersią, ponieważ kumulują się w mleku i mogą zaburzyć funkcjonowanie flory saprofitycznej jelit u noworodka [1].

Erytromycynę można stosować u kobiet w ciąży z zachowaniem ostrożności z wyjątkiem

jej pochodnej estolanu erytromycyny. Estolan erytromycyny może spowodować zapalenie wątroby z cholestazą, zwłaszcza przy leczeniu trwającym powyżej 10 dni [6, 28]. Sorensen i wsp. wskazują na związek pomiędzy ekspozycją na erytromycynę w trakcie ciąży i karmienia piersią a występowaniem zwężenia odźwiernika u noworodków [29]. Erytromycyna może wywoływać nudności i wymioty u ciężarnych, powodować poważne zaburzenia żołądkowo-jelitowe oraz interakcje z innymi lekami [1, 6].

Klarytromycyna daje mniej objawów niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego w porównaniu do erytromycyny [1]. Jednak stosowana we wczesnej ciąży u szczurów i królików w dawkach 2–4 razy większych niż u ludzi powodowała nieprawidłowości sercowo-naczyniowe i rozszczep podniebienia u potomstwa (FDA 2000). W badaniu prowadzonym na 401 kobietach w I trymestrze ciąży odnotowano wzrost ryzyka poronienia w porównaniu do grupy kontrolnej, natomiast nie wykazano związku pomiędzy stosowaniem klarytromycyny we wczesnej ciąży a ryzykiem wad rozwojowych u płodu [30].

Lekiem, który zasługuje na szczególną uwagę w tej grupie jest azytromycyna. Jest antybiotykiem o szerokich wskazaniach (patrz tabela 5), dobrze tolerowanym, dającym mniejsze objawy niepożądane ze strony przewodu pokarmowego [31]. Azytromycyna stosowana jest z powodzeniem w ciąży, w połączeniu z chlorochiną, w leczeniu malarii i chorób przenoszonych drogą płciową [32]. Wykazuje prawie niezmienną farmakokinetykę u kobiet ciężarnych w porównaniu z nieciążnymi: okres półtrwania odpowiednio 78 i 79 godz., średnie AUC odpowiednio 28,7 i 31,8 mg/h/mL [33]. Azytromycyna nie wchodzi w interakcje farmakokinetyczne z innymi lekami, których metabolizm jest związany z cytochromem P450, osiąga stężenie w tkankach przewyższające wielokrotnie stężenie w surowicy, posiada wygodne dawkowanie raz na dobę, skraca leczenie do 3–5 dni [6].

Tabela 5. Wskazania do stosowania u kobiet ciężarnych i karmiących oraz działania niepożądane antybiotyków makrolidowych [12]

Lek	Kategoria wg FDA	Wskazania do stosowania u kobiet w ciąży	Stosowanie w okresie laktacji	Działania niepożądane
Erytromycyna	B	zakażenia bakteriami atypowymi	nie	biegunki, hepatotoksyczność
Klarytromycyna	C	zakażenia górnych dróg oddechowych, eradykacja <i>Helicobacter pylori</i> , u chorych na AIDS w atypowych mykobakteriozach, atypowe zapalenie płuc	nie	zaburzenia żołądkowe
Roxitromycyna	B	zakażenia <i>Chlamydia trachomatis</i> i <i>Ureoplasma urelyticum</i>	nie	zaburzenia żołądkowe, wysypka
Spiromycyna	C	lek z wyboru w toksoplazmozie w I trymestrze ciąży [28]	nie	zaburzenia żołądkowe, wysypka
Azitromycyna	B	atypowe zapalenie płuc, zakażenia górnych i dolnych dróg oddechowych (<i>Haemophilus influenzae</i>), zapalenie cewki moczowej wywołane przez <i>Ureoplasma</i> i <i>Chlamydia</i>	nie	zaburzenia żołądkowe, bóle głowy

Linkozamidy

Przedstawicielem tej grupy leków jest klindamycyna. Jest stosowana w zakażeniach ziarenkowcami tlenowymi, w zakażeniach z udziałem beztlenowców i zakażeniach w obrębie miednicy mniejszej [6, 12]. W badaniu Einarson i wsp. na 647 noworodkach z ekspozycją na klindamycynę w I trymestrze ciąży nie odnotowano działania teratogennego [16]. Lek należy do kategorii bezpieczeństwa B według FDA.

Tetracykliny

Tetracykliny są przeciwwskazane u kobiet w ciąży, zwłaszcza w jej drugiej połowie. Są chelatowane, tworząc kompleks z fosforanem wapnia. Produkty ich utlenienia powodują przebarwienia i apłazję zawiązków zębowych. W przypadku pierwszych zębów do wywołania przebarwienia wystarczy podanie 1,0 g/24 godz. tetracyklin przez 3 dni w I trymestrze ciąży [1]. Tetracykliny hamują wzrost chrząstek stawowych u płodu, mogą powodować uszkodzenie wątroby, zwłaszcza przy niewydolności nerek [1, 6]. Przeciwwskazane są również w okresie karmienia piersią, ponieważ przenikają do mleka [1]. Niektórzy autorzy przekonują, że tetracykliny są bezpieczne w pierwszych trzech miesiącach ciąży, jednak kategoria D wg FDA powinna sugerować ostrożność w stosowaniu tej grupy leków u kobiet ciężarnych [34].

Glikopeptydy

Glikopeptydy stanowią alternatywę w zakażeniach bakteriami Gram-dodatnimi, gdy penicyliny i cefalosporyny okazują się nieskuteczne w terapii lub w przypadku alergii na antybiotyki β-laktamowe. Stosuje się je w zakażeniach *Staphylococcus aureus*, np. w posocznicy czy w zapaleniu szpiku kostnego, a także doustnie w zakażeniach *Clostridium difficile*. Wankomycyna jest także stosowana w profilaktyce bakteryjnego zapalenia wsierdza u kobiet z nietolerancją penicylin oraz przed porodem u kobiet z wypadniętą zastawką mitralną [1].

U kobiet w ciąży wankomycynę stosuje się jedynie w sytuacjach zagrożenia życia (kat. C wg FDA) [1]. W badaniu Reyes M.D. i wsp. przy wielokrotnym stosowaniu wankomycyny u kobiet w ciąży nie wykazano działania nefro- i ototoksycznego w pierwszym roku życia dziecka [35]. Jednak znaczny wzrost stężenia histaminy we krwi po podaniu wankomycyny może spowodować skurcze macicy u ciężarnej [36]. Wankomycyna przenika do mleka w stężeniu zbliżonym do stężenia w surowicy matki [1].

W przypadku teikoplaniny brak jest danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania leku w ciąży [12].

Polimyksyny

Przedstawicielem tej grupy leków jest kolistyna, obejmującą w swoim spektrum bakterie Gram-ujemne [6]. Jest przeciwwskazana w okresie ciąży i karmienia piersią [1]. Przechodzi przez łożysko i w niewielkim stopniu przenika do mleka kobiety karmiącej. Jest nefrotoksyczna i neurotoksyczna [6]. Należy do kategorii bezpieczeństwa C wg FDA.

Chinolony

Pierwszą grupę stanowią chinolony stosowane w zakażeniach dróg moczowych: kwas nalidikowy, pipemidowy i cinoksacyna. Leki te są przeciwwskazane głównie w I i III trymestrze ciąży [37].

Do drugiej grupy zalicza się pochodne fluorowane: ciprofloksacynę, enoksacynę, norfloksacynę, pefloksacynę [1], lewofloksacynę [6]. Fluorochinolony mają szersze wskazania, takie jak: zakażenia dróg moczowych i oddechowych, zakażenia skóry i tkanek miękkich.

W badaniu kanadyjskim Berkovitcha i wsp. monitorowano stosowanie norfloksacyny i ciprofloksacyny u kobiet z infekcją dróg moczowych w I trymestrze ciąży. Nie odnotowano wad rozwojowych płodu, zaburzeń w układzie mięśniowym i szkieletowym w porównaniu z grupą kontrolną [38]. Nie stwierdzono również działania teratogennego u zwierząt, jednak wykazano uszkodzenie chrząstki stawowej w okresie rozwojowym. Fluorochinolony są przeciwwskazane w okresie ciąży i karmienia piersią [1].

Nitrofurantoina

Nitrofurantoina jest stosowana głównie w leczeniu i profilaktyce zakażenia dróg moczowych. Spektrum przeciwbakteryjne jest szerokie i obejmuje tlenowe bakterie Gram-dodatnie, Gram-ujemne oraz beztlenowce [6]. Nitrofurantoina może być stosowana w wyżej wymienionym wskazaniu u kobiet ciężarnych w II i III trymestrze ciąży. Natomiast we wczesnej ciąży jest przeciwwskazana i może być zastosowana tylko w przypadku braku innych opcji terapeutycznych [39].

Sulfonamidy

Sulfonamidy w terapii zakażeń bakteryjnych obecnie mają mniejsze znaczenie z uwagi na antybiotyki, które są mniej toksyczne, a bardziej skuteczne [1]. Obecnie są one stosowane u kobiet ciężarnych w zakażeniach dróg moczowych, toksoplazmozie i w profilaktyce zapalenia płuc o etiologii *Pneumocystis carinii* oraz u ciężarnych z zespołem HIV.

Dobrze przenikają przez łożysko do płodu, szybko osiągając równowagę między krwią matki i płodu [4].

W badaniu Gashe i Gilstrapa (1997) nie wykazano działania teratogennego dla płodu. Sulfonamidy mogą być stosowane w II i III trymestrze ciąży (kategoria B) [39]. Jedynie w okresie okołoporodowym należą do kategorii D, gdyż powodują u noworodka m.in.: żółtaczkę, niedokrwiłość aplastyczną i hemolityczną oraz *kernicterus* [1]. Natomiast stosowanie sulfonamidów w I trymestrze jest dyskusyjne i należy go unikać [39].

Nie należy podawać sulfonamidów i ich połączeń w okresie karmienia piersią, zwłaszcza wcześniaków i noworodków z niedoborem dehydrogenazy glukozo-6-fosforanowej. Bezwzględnie przeciwwskazane w okresie karmienia piersią są: sulfadoksyna z pirymetaminą oraz salazosulfapirydyna. Przenikają do mleka matki w dużym stężeniu [1].

Metronidazol

Jest to chemioterapeutyk z grupy nitroimidazolopochodnych, aktywny wobec beztlenowców i pierwotniaków, należy do kategorii B wg FDA. Powoduje zaburzenia żołądkowo-jelitowe, metaliczny smak w ustach i bóle głowy. Nie wykazano toksycznego działania metronidazolu u kobiet w ciąży i u noworodków, jednak zauważono działanie karcynogenne po dużych dawkach u gryzoni [34, 40]. Lek przechodzi przez łożysko do krążenia płodu, jest przeciwwskazany w I trymestrze ciąży [1].

Nie zaleca się stosowania metronidazolu w trakcie karmienia piersią, z uwagi na wysokie stężenie (60–100% w stosunku do stężenia w surowicy matki), jakie osiąga w mleku [6, 34].

Fosfomycyna

Lek należy do kategorii B. U kobiet ciężarnych stosuje się fosfomycynę w nieskomplikowanych infekcjach dróg moczowych. Może powodować zaburzenia gastryczne i biegunki [12]. W infekcji dolnych dróg moczowych u kobiet ciężarnych jednorazowa dawka trometamolu fosfomycyny (3 g) okazała się równie skuteczna co trzydniowa doustna terapia ceftabutinem (uzyskano sukces terapeutyczny w 95,2% przypadków z użyciem fosfomycyny i w 90,0% przypadków z użyciem ceftibutenu) [41]. Lek jest przeciwwskazany w okresie karmienia piersią. Z powodu braku danych o toksyczności powinien być stosowany u kobiet w ciąży, kiedy spodziewane korzyści terapeutyczne przewyższają ryzyko [6].

Chloramfenikol

Lek należy do kategorii D, stosuje się go w salmonellozie, durze brzusznej, gorączce Gór Skalistych. Powoduje zaburzenia hematologiczne, a stosowany w ostatnim okresie ciąży może się przyczynić do zapaści sercowo-naczyniowej u noworodka („syndrom szarego dziecka”) [12]. Chloramfenikol

przechodzi przez łożysko, jest przeciwwskazany przed 12 i po 28 tyg. ciąży oraz w trakcie karmienia piersią. Stosuje się go wyłącznie w sytuacji zagrażającej życiu kobiety [1].

Oksazolidyny

Przedstawicielem tej grupy jest linezolid [6]. Jest stosowany w zakażeniach enterokokami opornymi na wankomycynę (VREF) i w zakażeniach gronkowcami opornymi na metycylinę (MRSA). Powoduje zaburzenia gastryczne i przebarwienie języka. Należy do kategorii C, w badaniach na zwierzętach nie wykazano działania teratogennego, jednak okazał się toksyczny dla płodów u gryzoni (zmniejszenie masy płodu, zaburzenia rozwoju szkieletu). Z powodu braku danych dotyczących stosowania linezolidu u kobiet w ciąży lek powinien być stosowany tylko w przypadku braku innych opcji terapeutycznych [12].

W badaniach na gryzoniach wykazano również znaczne wydzielanie leku do mleka [42].

Rifampicyna

Jest to antybiotyk półsyntetyczny, pochodna rifampicyny SV o działaniu bakteriobójczym [6]. Rifampicyna, obok izoniazidu, etambutolu i pirazynamidu, jest lekiem pierwszego rzutu w gruźlicy u kobiet ciężarnych. W badaniu na 442 ciężarnych (w tym 109 w I trymestrze) nie odnotowano zwiększonego ryzyka wystąpienia wad rozwojowych u płodu, jednak w innej analizie na 204 kobietach ciężarnych odnotowano nieprawidłowości u 4,4% noworodków [43]. Badania przeprowadzone na gryzoniach otrzymujących wysokie dawki leku wykazały działanie teratogenne. Rifampicyna stosowana w ostatnich miesiącach ciąży może spowodować poporodowe krwotoki zarówno u matki, jak i u płodu [44]. Lek należy do kategorii C wg FDA. W niewielkim stopniu przenika do mleka [6].

Stosowanie leków przeciwwzapalnych u kobiet ciężarnych

Dostęp do leków bez recepty wciąż rośnie, zarówno w aptekach, ale również w miejscach bez personelu z fachową wiedzą medyczną, takich jak: sklepy wielobranżowe, markety, stacje benzynowe czy przydrożne kioski. Taka sytuacja powoduje znaczne ułatwienie w dostępie do leków, które mogą być zastosowane w łagodzeniu wielu objawów towarzyszących ciąży, np. ból, zgaga, nudności, zaparcia czy gorączka. Wśród ogromnej ilości obecnych preparatów najczęściej wybieranymi są leki przeciwgorączkowe oraz przeciwbólowe, mające w swoim składzie nieselektywne inhibitory cyklo-oxygenazy (COX). Badania pokazują, że aż 92,6% kobiet w trakcie ciąży przyjmuje leki dostępne bez

recepty, z czego 20% stosowało ponad pięć różnych preparatów [45]. W Stanach Zjednoczonych każdego roku około 1,5 miliona kobiet stosuje inhibitory COX w okresie zapłodnienia i w czasie wczesnego rozwoju płodu [46]. W większości przypadków zakup środka przeciwbólowego powodowany jest przez bóle głowy, pleców oraz bóle w okolicach pachwin. Około 65,5% z 23 tysięcy zapytanych przyszłych mam zażyło dowolny lek chociaż raz w trakcie ciąży [45].

Najczęściej stosowanymi inhibitorami COX są pochodne kwasu propionowego (ibuprofen oraz naproksen), pochodna kwasu salicylowego (aspiryna), kwasu indoiloctowego (indometacyna) oraz kwasu enolowego (piroksydam). Wśród przebadanych kobiet przed potwierdzeniem o zajściu w ciążę najczęściej stosowanym lekiem przeciwbólowym był paracetamol (63%), następnie inhibitory COX (31%) oraz aspiryna (9%).

Nieselektywne inhibitory cyklooksygenazy, wcześniej znane jako niesteroidalne leki przeciwzapalne (NLPZ), stosowane są również w wielu jednostkach chorobowych dotyczących kobiety w wieku od 15 do 25 roku życia, dlatego mogą one wpływać na możliwości zachodzenia w ciążę. Inhibitory COX stanowią główną terapię w leczeniu nieswoistego zapalenia jelit czy reumatoidalnym zapaleniu stawów. Nieselektywne inhibitory COX nie wykazują działania teratogennego i mogą być stosowane podczas pierwszego oraz drugiego trymestru ciąży, choć badania potwierdziły szkodliwe działanie na płód oraz matkę podczas stosowania w trakcie długotrwałej terapii. Pomimo że istnieje wiele badań o stosowaniu inhibitorów COX w ciąży, wciąż nie dysponujemy jeszcze wieloma badaniami epidemiologicznymi, które badałyby teratogenne ryzyko ich stosowania. Zaś obecne wyniki badań nad działaniem teratogennym tych leków stosowanych u ludzi w trakcie ciąży są niespójne [47]. W badaniach na zwierzętach udowodniono, że inhibitory COX o wysokim stosunku inhibicji izoformy COX-1 do COX-2 mogą powodować powstawanie wad rozwojowych. Nieodwracalne hamowanie COX-1 i COX-2 charakteryzuje się bardziej toksycznym działaniem niż inhibicja odwracalna [46]. Co więcej, udowodniono, że blokowanie izoformy COX-1 może prowadzić do wad w rozwoju przepony oraz zaburzeń układu sercowego. Jest to spowodowane obecnością COX-1 w zarodku podczas rozwoju układu krążenia [48]. Udowodniono, że narażenie matki na leki przeciwzapalne może powodować wzrost ciśnienia płucnego, niekorzystnie wpływać na funkcje nerek oraz po 20 tygodniu ciąży aż piętnastokrotnie zwiększyć ryzyko przedwczesnego zamknięcia przewodu tętniczego (Botalla). Zarówno COX-1, jak i COX-2 wytwarzane są w śródbłonku i komórkach mięśni gładkich przewodu Botalla.

Z tego powodu leczenie inhibitorami COX powinno zakończyć się przed upływem 32 tygodnia ciąży. Już w 1975 r. Turner i Collins udowodnili negatywny wpływ kwasu salicylowego na płodność oraz masę urodzeniową u niemowląt. Natomiast badania z 1980 r. przeprowadzone przez Perkins'a i zespół wykazały, że stosowanie kwasu salicylowego, poprzez zahamowanie syntezy prostaglandyn, powoduje zamknięcie przewodu Botalla oraz nadciśnienie płucne u noworodków [47].

Poprzez stymulowanie skurczów macicy oraz zwiększenie rozwarcia szyjki macicy prostaglandyny odgrywają ważną rolę w przebiegu porodu. Inhibitory cyklooksygenazy mogą przedłużać ciążę oraz poród. Zarówno indometacyna, aspiryna, ibuprofen, sulindak, diklofenak i ketoprofen, jak i swoiste inhibitory COX-2 nimesulid oraz meloksydam są stosowane do zatrzymania przedwczesnego porodu. Pomimo doniesień o braku działania teratogennego leków przeciwzapalnych, badania naukowe M. Eronena nad indometacyną pokazały zwiększone ryzyko powstawania różnych rodzajów niekorzystnych zmian w rozwoju płodu, m.in. zwiększone ryzyko nadciśnienia płucnego, dysplazji oskrzelowo-płucnej oraz zespół zaburzeń oddychania noworodka [49].

Inhibitory COX, składniki wielu leków dostępnych na objawy grypy i przeziębienia, stosowane są w leczeniu bólu różnego pochodzenia. Niestety ich działanie toksyczne na płód nie zostało całkowicie udowodnione, a ponadto zauważono zwiększone ryzyko poronień. Mechanizm takiego procesu powiązany jest z powstawaniem prostaglandyn, a w szczególności prostaglandyny E (PGE), która odpowiedzialna jest za implantację zarodka oraz tworzenie łożyska [50]. Prostaglandyny odgrywają istotną rolę w zajściu i podtrzymaniu ciąży. Badania na myszach udowodniły, że stosowany u nich inhibitor COX-2 obniżał zdolności rozrodcze poprzez m.in. zmniejszoną zdolność implantacji oraz zaburzenia w przepływie łożyskowym. Podanie prostaglandyn powodowało odwrócenie tego procesu [50].

Badania łączące inhibitory COX z ryzykiem poronienia nie są dostatecznie rozstrzygające. Skutkuje to brakiem informacji o ekspozycji na leki przeciwzapalne dostępne bez recepty. Badania przeprowadzone w Kanadzie i USA, w których wykorzystano dane o przepisanych kobietom w ciąży inhibitorom COX, sugerują na zwiększone ryzyko poronienia. Choć leki przepisywane na receptę w znacznym stopniu różnią się od tych dostępnych bez recepty, chociażby pod względem dawki leku i długością stosowania. Dlatego też w badaniu *Right from the Start* (2004–2010), w którym udział brało 2780 kobiet, podsumowano stosowanie inhibitorów COX dostępnych bez recepty stosowanych

w pierwszych tygodniach ciąży i ryzyku poronienia. Analiza danych pokazała brak statystycznego związku pomiędzy stosowaniem leków przeciwzapalnych z ryzykiem poronienia. W odrębnym badaniu porównywano stosowanie salicylanów i również tu nie zaobserwowano żadnego statystycznie znaczącego powiązania [46]. W ostatnich latach kilka dużych badań kohortowych przeprowadzonych w Stanach Zjednoczonych oraz w krajach skandynawskich starało się ocenić teratogenne działanie nioselektywnych inhibitorów COX (również aspiryny) stosowanych podczas pierwszego trymestru ciąży. Żadne z nich, pomimo setek tysięcy zaangażowanych w badania kobiet w ciąży, nie udowodniło zwiększonego ryzyka powstawania wad wrodzonych [46].

Alternatywą mógłby okazać się paracetamol, selektywny inhibitor COX-3, który przez długi czas uważany był za relatywnie bezpieczny lek przeciwgorączkowy i przeciwbólowy do stosowania podczas ciąży. Ewentualna mutagenność i genotoksyczność paracetamolu po podaniu dawek terapeutycznych jest bardzo mało prawdopodobna, jednakże najnowsze doniesienia wskazują zwiększone ryzyko wystąpienia astmy u potomstwa, jak również ryzyko przedwczesnego porodu, powstania zatorowości płucnej czy nawet stanu przedrzucawkowego.

W badaniach przeprowadzonych w Stanach Zjednoczonych, w których uczestniczyło 229101 kobiet w ciąży, nie zaobserwowano zależności pomiędzy stosowaniem inhibitorów COX bez recepty a powstawaniem wad rozwojowych u płodu. Powstawanie wad rozwojowych u potomstwa, u których matki stosowały aspirynę wyniósł 4,9%, naproxen 4,8%, paracetamol 4,6% oraz ibuprofen 4,5% [45]. W badaniach przeprowadzonych w Danii wykazano podobne ryzyko powstawania wad rozwojowych u 1462 ciężarnych, które stosowały inhibitory COX na 30 dni przed porodem, jak i podczas trwania ciąży w stosunku do 17259 kobiet, które nie stosowały żadnej farmakoterapii. Ponieważ inhibitory COX są przeciwwskazane w Europie podczas pierwszego i trzeciego trymestru ciąży, w badaniach przeprowadzonych w Stanach Zjednoczonych uzyskiwano znacznie dokładniejsze wyniki ich stosowania. W badaniach przeprowadzonych w Norwegii tylko 2,0% kobiet użyło co najmniej jednego leku z aktywnym inhibitorem COX przepisane na receptę w pierwszym trymestrze ciąży [48].

Znany jest fakt szkodliwości inhibitorów COX podczas ich stosowania w trakcie trzeciego trymestru ciąży, co więcej – długotrwałe stosowanie może doprowadzić do anemii, zmniejszenia objętości płynów obwodowych oraz przedłużonego krwawienia podczas porodu, czego powodem jest zmniejszenie syntezy prostaglandyn. Szczególnie niebezpieczne krwawienie śródmózgowe może

pojawić się po zastosowaniu wysokich dawek aspiryny, między innymi dlatego stosowanie aspiryny powinno zostać przerwane co najmniej na tydzień przed porodem. Zmniejszenie syntezy prostaglandyn, a w szczególności inhibicja prostaglandyny $PGF_{2\alpha}$, powoduje również zmniejszenie aktywności macicy w ciąży [51].

Większość badań przeprowadzonych nad lekami przeciwzapalnymi i przeciwbólowymi opiera się na lekach jednoskładnikowych, jednak większość preparatów dostępnych na rynku to preparaty wieloskładnikowe, w których składach są często dwa lub więcej inhibitorów COX oraz inne substancje lecznicze, np. propyfenazonem, który nie posiada dostatecznych badań nawet na ciężarnych zwierzętach. Dlatego też kobiety ciężarne w sytuacjach bólowych, infekcyjnych przebiegających z gorączką, bólami mięśni co najwyżej mogą stosować leki jednoskładnikowe, gdyż one, stosowane krótkoterminowo, mogą zmniejszać do zera występowanie szkodliwych działań niepożądanych dla matki i płodu.

W badaniach na zwierzętach wykazano, że inhibitory COX mogą blokować zagnieżdżenie blastocysty. Dlatego kobiety, które starają się zajść w ciążę powinny unikać stosowania tych leków. Co więcej, selektywne inhibitory COX-2 mogą zakłócać owulację oraz dojrzewanie pęcherzyka jajowego, powodując tymczasową niepłodność, którą udowodniono badaniami USG.

Wymiana pomiędzy matką a płodem odbywa się poprzez łożysko, gdzie krew płodowa ulega perfuzji. W stworzonym w 1972 r. przez Schneider'a przyrządzie do badania perfuzji łożyskowej można obserwować przechodzenie leku z obiegu matki do obiegu płodowego [47]. Między innymi takie badania udowodniły, że wszystkie leki przeciwzapalne przekraczają łożysko i są dystrybuowane do krążenia płodu.

Regularne stosowanie aspiryny oraz innych leków przeciwzapalnych kojarzone jest ze zmniejszonym ryzykiem powstawania wielu rodzajów nowotworów w życiu dorosłym. Taką tezę zasugerowały dwa badania przeprowadzone na osobach dorosłych chorych na białaczkę. Podsumowując badanie z 2011 r., niestety nie udowodniono znaczącego powiązania pomiędzy stosowaniem leków przeciwbólowych OTC i ryzykiem zachorowania na białaczkę u dzieci [52]. W trakcie innego badania nie zauważono różnic pomiędzy śmiertelnością niemowląt kobiet, które przyjmowały aspirynę oraz kobiet, którym podawano placebo. Kolejne badanie nad samą aspiryną oraz w połączeniu z nadroparyną (nisko cząsteczkową heparyną), które przepisywane są kobietom z problemem częstych poronień w celu podtrzymania ciąży, nie zwiększyły szans na urodzenie żywego potomka w porównaniu do placebo [53].

Jak już wcześniej zostało wspomniane, nieswoista choroba zapalna jelit może wystąpić w każdym wieku, jednak najczęściej atakuje osoby młode, a szczyt zachorowań przypada w okresie reprodukcyjnym, dlatego też zagadnienie związane ze stosowaniem leków w trakcie ciąży stanowi ważny problem kliniczny w terapii tego schorzenia. Ciąża jest rzadko całkowicie przeciwwskazana dla tych kobiet, choć na pierwsze ciążę należy zwrócić szczególną uwagę. Ciążę należałoby zaplanować w okresie remisji choroby, ponieważ ryzyko powikłań, działania niepożądane ewentualnie zastosowanej terapii oraz brak danych dotyczących długoterminowego ich stosowania mogą negatywnie wpływać na rozwijający się płód. Jak donosi literatura naukowa, większość pacjentek leczonych podczas nawrotu choroby urodziła zdrowe dzieci, z normalną wagą urodzeniową oraz dobrym wynikiem w skali Apgar, i w większości przypadków nie zanotowano żadnych wad wrodzonych. Większość leków stosowanych w terapii nieswoistego zapalenia jelit jest uważana za bezpieczne w czasie ciąży, a najlepiej udokumentowane bezpieczeństwo stosowania mają leki z grupy pochodnych kwasu 5-aminosalicylowego (5-ASA), tiopuryn oraz kortykosteroidów. Bezwzględnie przeciwwskazane są: metotreksat (MTX), mykofenolan mofetylu (MMF) oraz talidomid. MTX oraz misoprostol stosowane są jako środki we wczesnej aborcji [54]. Wciąż dyskusyjne jest stosowanie inhibitorów TNF α , szczególnie w trzecim trymestrze ciąży [55].

Z wyjątkiem MTX większość leków, w tym 5-ASA, antybiotyki oraz kortykosteroidy wydają się być bezpieczne w ciąży. Bezpieczeństwo stosowania nowocześniejszych leków immunobiologicznych nie zostało jeszcze dokładnie ustalone. Choć optymistyczne są dane mówiące o 100 kobietach przyjmujących infliksimab oraz o ich potomstwie, które nie różniło się od ogólnej populacji [56].

Sulfasalazyna (SSZ) oraz mesalazyna (5-ASA)

Badanie populacyjne opublikowane w 2001 r. nie wykazało żadnych anomalii w rozwoju noworodków matek, które stosowały SSZ w ciąży. Podobne badanie przeprowadzili w 1981 r. naukowcy Mogadam i wsp., w którym u 186 kobiet leczonych na nieswoiste zapalenie jelit stosowano sulfasalazynę (SSZ) oraz łączoną terapię SSZ wraz z terapią sterydową. Wyniki zachorowalności i śmiertelności płodu były porównywalne z 245 zdrowymi kobietami, u których nie stosowano żadnej terapii [46]. Sulfasalazyna stosowana u mężczyzn w zależności od dawki może obniżać ruchliwość oraz liczbę plemników, stan ten powraca do normy po około 2 miesiącach po odstawieniu leku. W 2006 r. w Los Angeles grupa naukowców udowodniła, że stosowanie

sulfasalazyny oraz 5-ASA nie powoduje żadnych działań ubocznych podczas stosowania w ciąży. Pomimo że obydwie substancje oceniono na kategorię B według FDA, zauważono ryzyko powstawania wad wrodzonych podczas stosowania sulfasalazyny tuż po zapłodnieniu oraz w pierwszym trymestrze ciąży. Co ciekawe, obserwowano zwiększone ryzyko występowania wad wrodzonych u kobiet ciężarnych, które nie stosowały 5-ASA w trakcie drugiego i trzeciego trymestru. W tym przypadku za taki wynik badania uważa się ochronne działanie leku [56]. Należy pamiętać, że leczenie sulfasalazyną wymaga suplementacji kwasem foliowym, w dawce od 1 do 2 g dziennie. Zgodnie z aktualną wiedzą stosowanie preparatów z grupy pochodnych 5-ASA nie wpływa niekorzystnie na przebieg ciąży. Bezpieczeństwo stosowania pochodnych 5-ASA z punktu widzenia przebiegu ciąży oraz ryzyka wystąpienia wad wrodzonych potwierdziła najnowsza metaanaliza z udziałem 2200 ciężarnych chorujących na nieswoiste zapalenie jelit. Należy kontynuować skuteczną terapię nawet wtedy, gdy ciąża została już potwierdzona, gdyż aktywny proces zapalny jest bardziej niebezpieczny dla płodu niż stosowane leki [56].

Kortykosteroidy

Większość lekarzy jest zdania, że ogólnosystemowa terapia kortykosteroidami nie wpływa niekorzystnie na przebieg ciąży, pomimo że kortykosteroidy przenikają przez barierę łożyska [55]. Metaanaliza przeprowadzona z dziesięciu badań kohortowych i kliniczno-kontrolnych z udziałem ponad 50800 pacjentek z różnymi rozpoznaniem, u których stosowano kortykosteroidy w ciąży, nie wykazały zwiększonego ryzyka wystąpienia ciężkich wad wrodzonych [56]. Z kolei długotrwałe stosowanie w ostatnim trymestrze ciąży bardzo dużych dawek kortykosteroidów, takich jak: prednizon, prednizolon czy hydrokortyzon, niesie ze sobą teoretyczne ryzyko zmniejszenia syntezy endogennych kortykosteroidów w nadnerczach noworodka, czego następstwem może być niskie stężenie kortyzonu po porodzie, apatia oraz osłabiona aktywność [56]. Dane dotyczące budezonidu są znacznie bardziej ograniczone, dlatego przy jego stosowaniu u kobiet w ciąży należy zachować szczególną ostrożność. Teoretyczne ryzyko związane ze stosowaniem tego leku jest małe, gdyż budezonid podlega szybkiemu metabolizmowi w wątrobie i jedynie niewielka jego ilość przenika do krążenia, a następnie do mleka matki [55]. W badaniach na szczurach oraz królikach wykazano teratogenne i embriotoksyczne działanie budezonidu, choć wciąż uważany jest za bezpieczny w formie wziewnej [56]. Znajdująca się w łożysku dehydrogenaza 11 β -hydroksysteroidowa przekształca

kortyzol i kortykosteron do względnie nieaktywnych form. Tylko około 10% leku przechodzi do krwi płodowej w niezmienionej formie. Glukokortykosteroidy z fluorem w pozycji 9 α , takie jak: betametazon i deksametazon, są w znacznie mniejszym stopniu metabolizowane przez łożysko. Zwiększone ciśnienie tętnicze, osteopenia, osteonekroza czy zwiększoną podatność na infekcje to główne działania niepożądane, które zauważono podczas stosowania w ciąży. W późniejszych stadiach ciąży powstaje ryzyko oporności insulinowej, a pojawiająca się nietolerancja glukozy może zostać zwiększona przez stosowanie glikokortykoidów, co w następstwie może zwiększyć ryzyko powstania cukrzycy ciężarowej [46]. Według niektórych autorów u niemowląt matek stosujących kortykosteroidy w ciąży obserwowano obniżoną masę urodzeniową. Infekcje u potomstwa występowały jednak sporadycznie. Pojedyncza dawka betametazonu lub deksametazonu zastosowana u kobiet z ryzykiem przedwczesnego porodu, pomiędzy 24 a 34 tygodniem ciąży, znacznie zmniejsza ryzyko obumarcia płodu, zespołu zaburzeń oddychania noworodka oraz krwotoków śródmózgowych. Badania na zwierzętach dowodzą jednak, że długotrwałe stosowanie tych sterydów może niekorzystnie wpływać na rozwój mózgu, a ponadto deksametazon może niekorzystnie wpływać na neuropsychologiczny rozwój dziecka [46]. Kolejnymi nieczęstymi przypadkami występowania działań niepożądanych u noworodków, których matki stosowały wysokie dawki steroidów w ciąży, jest zaćma i niedoczynność kory nadnerczy. Właściwości przeciwzapalne oraz immunosupresyjne kortykosteroidów wykorzystywane są w farmakoterapii wielu schorzeń, takich jak: astma, atopowe zapalenie skóry czy inne stany alergiczne, choroby autoimmunologiczne czy nowotwory. Zaleca się zachowanie ostrożności przy stosowaniu tych leków w ciąży, m.in. z powodu domniemanego ryzyka powstawania rozszczepów wargi i podniebienia u zwierząt i podejrzewa się możliwość występowania podobnego ryzyka u ludzi [57]. Związek pomiędzy rozszczepem wargi oraz podniebienia u niemowląt i stosowaniem kortykosteroidów podczas ciąży jest wciąż niejasny. Między innymi dlatego przez 12 lat zbierano dane do badania kohortowego wśród wszystkich żywych porodów w Danii, gdzie kortykosteroidy były zastosowane w 51973 przypadkach. W pierwszym roku życia u 1232 noworodków zauważono rozszczep wargi lub podniebienia, gdzie w 84 przypadkach matki stosowały kortykosteroidy w pierwszych trzech miesiącach ciąży. Dlatego nie zauważono znacznego statystycznego zwiększonego ryzyka powstawania rozszczepów warg lub podniebienia spowodowanych stosowaniem kortykosteroidów w ciąży bez względu na drogę podania (np. spray, inhalacje

czy postaci dermatologiczne) [57]. W dermatologii leki zawierające kortykosteroidy są najczęściej stosowaną grupą w leczeniu szeregu schorzeń skórnych, między innymi w ciąży, takich jak: egzema czy łuszczyca. Według niektórych autorów kortykosteroidy są generalnie dobrze tolerowane i stosowane zewnętrznie uważane są za bezpieczne do trzeciego trymestru ciąży [56]. Niestety inne badania nad kortykosteroidami stosowanymi zewnętrznie, np. w chorobach dermatologicznych, nie dostarczyły już tak optymistycznych wniosków, ponieważ zauważono tu zwiększone ryzyko powstawania rozszczepu wargi oraz podniebienia. Kortykosteroidy stosowane zewnętrznie u ludzi przekraczają barierę skórną. Co więcej, nawet kortykosteroidy o niskim potencjale, takie jak hydrokortyzon, przekraczają granicę łożyska, w tym przypadku aż 15% dawki w formie niemetabolizowanej [57]. Dawka oraz potencjał danego kortykosteroidu według badaczy nie ma wpływu na zwiększenie ryzyka powstawania rozszczepów wargi i podniebienia. Pomimo że badania nie wykazały zwiększonego ryzyka podczas doustnego i wziewnego stosowania kortykosteroidów, nie znaczy to, że mogą one być często stosowane w ciąży.

Podsumowanie

W przypadku terapii przeciwbakteryjnej u kobiet ciężarnych należy uwzględnić oprócz korzyści terapeutycznych dla matki również ryzyko dla płodu. Z punktu widzenia farmakokinetyki najlepszym wyborem są leki, które źle penetrują przez łożysko i do mleka karmiącej, w wysokim stopniu wiążą się z białkami, osiągając niskie stężenie w płynie owodniowym i we krwi płodu.

Dlatego ordynując leki przeciwbakteryjne kobietom ciężarnym, należy wybrać te o pożądanej farmakokinetyce i znanym bezpieczeństwie. Bardzo istotne jest również stosowanie antybiotyku w dawce możliwie jak najniższej, ale skutecznej. Dawki subterapeutyczne mogą być nieskuteczne i również narażają ciężarną i jej dziecko na ryzyko wystąpienia działań niepożądanych.

Antybiotyki powinny być ordynowane, gdy są absolutnie konieczne w niektórych infekcjach bakteryjnych, nie powinny być nadużywane zwłaszcza w zakażeniach dróg oddechowych o etiologii wirusowej, gdyż terapia jest nie tylko nieskuteczna, ale także może powodować narastanie oporności. U kobiet ciężarnych należy również unikać polipragmatyki i stosowania antybiotyków w I trymestrze ciąży.

Z powodu braku długoterminowych badań niepewność o skali ryzyka przy zastosowaniu danego leku wymusza jak najostrożniejsze podejście do terapii kobiet w ciąży. Dane dotyczące stosowania leków w ciąży gromadzone są powoli, w sposób

niekontrolowany i bywają często niespójne. Informacje są nadal niewystarczające, przede wszystkim w odniesieniu do efektów długoterminowych u potomstwa narażonego na działanie leków stosowanych w trakcie ciąży. Pozytywne doniesienia badań należy raczej interpretować jako wyniki o niskiej wadze statystycznej, w której zaobserwowano nieznaczłą liczbę przypadków. Podczas ciąży powinno się, w miarę możliwości, unikać wszelkich leków. Ogólną zasadą zaś w takich przypadkach jest podawanie tylko tych leków, które są absolutnie niezbędne i możliwie najbezpieczniejsze.

Otrzymano: 2014.05.22 · Zaakceptowano: 2014.06.02

Piśmiennictwo

- Kmiecik-Kolady K., Tomala J.: *Farma koterapia w okresie ciąży*. Warszawa: Wydawnictwo Lekarskie PZWL, 1998.
- Lin K.J., Mitchell A.A., Yau W.P., Louik C., Hernández-Díaz S.: Maternal exposure to amoxicillin and the risk of oral clefts. *Epidemiology* 2012, 23(5): 699–705.
- Petersen I., Gilbert R., Evans S., Ridolfi A., Nazareth I.: Oral antibiotic prescribing during pregnancy in primary care: UK population-based study. *J Antimicrob Chemother*. 2010, 65: 2238–2246.
- Orzechowska-Juzwenko K.: *Farmakologia kliniczna. Znaczenie w praktyce medycznej*. Wrocław, Górnicki Wydawnictwo Medyczne, 2006.
- Czeizel A.E., Rockenbauer M., Siffel C., Varga E.: Description and mission evaluation of the Hungarian case-control surveillance of congenital abnormalities 1980–1996. *Teratology* 2001, 63(5): 176–185.
- Dzierżanowska D.: *Antybiotykoterapia Praktyczna. Część I. Wiadomości ogólne*. Alfa Medica Press, 2005. Część II. Kompendium antybiotyków. Alfa Medica Press 2002.
- Johnson J.R., Colombo D.F., Gardner D., Cho E., Fan-Havard P., Shellhaas C.S.: Optimal dosing of penicillin G in the third trimester of pregnancy for prophylaxis against group B Streptococcus. *Am J Obstet Gynecol*. 2001, 185(4): 850–853.
- Heikkilä A., Erkkola R.: The need of adjustment of dosage regimen of penicillin V during pregnancy. *Obstet Gynecol*. 1993, 81(6), 919–921.
- Muller A., DeJongh J., Oostvogel P. et al.: Amoxicillin pharmacokinetics in pregnant women with preterm premature rupture of the membranes. *Am J Obstet Gynecol*. 2008, 198, 108–114.
- Chamberlain A., White S., Bawdon R. et al.: Pharmacokinetics of ampicillin and sulbactam in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 1993, 163: 667–673.
- Heikkilä A., Erkkola R.: Pharmacokinetics of piperacillin during pregnancy. *J Antimicrob Chemother*. 1991, 28: 419–423.
- Sá Del Fiol F., Gerenutti M., Groppo C.: Antibiotics in pregnancy. *An Int J Pharm Sciences*. 2005, 60(7): 483–493.
- Baños J.-E., Cruz N., Farré M.: Use of antibiotics in pregnant patients in the Intensive Care Unit. *Infectious Diseases in Critical Care* 2007: 168–182.
- Philipson A., Stiernstedt G.: Pharmacokinetics of cefuroxime in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 1982, 142(7): 823–829.
- Philipson A.: Pharmacokinetics of antibiotics in pregnancy and labour. *Clinl Pharmacol*. 1979, 4: 297–309.
- Einarson A., Shuhaiber S., Koren G.: Effects of antibacterials on the unborn child: what is known and how should this influence prescribing. *Pediatr Drugs* 2001, 3: 803–816.
- Briggs G.G., Freeman R.K., Yaffe S.J.: *Drugs in pregnancy and lactation*. 6th ed. Baltimore, Williams & Wilkins 2002.
- Czeizel A.E., Rockenbauer M., Sorensen H.T., Olsen J.: Use of cephalosporins during pregnancy and in the presence of congenital abnormalities: a population based, case-control study. *Am J Obstet Gynecol*. 2001, 184(6): 1289–1296.
- Heikkilä A., Renkonen O.V., Erkkola R.: Pharmacokinetics and transplacental passage of imipenem during pregnancy. *Antimicrob Agents Chemother*. 1992, 36(12): 2652–2655.
- Manka W., Solowiwow R., Okrzeja D.: Assessment of infant development during an 18-month follow up after treatment of infections in pregnant women with cefuroxime axetil. *Drug Safety* 2000, 22(1): 83–88.
- Bourget P., Fernandez H., Quinquis V., Delouis C.: Pharmacokinetics and protein binding of ceftriaxone during Pregnancy. *Antimicrob Agents Chemother*. 1993, 37: 54–59.
- www.upformulary.org/docs/Carbapenems, October 2007.
- Chimura T., Marayama K., Oda T., Igarashi Y., Morisaki N., Hirayama T., Kihara K.: Clinical effects of meropenem on infectious diseases in obstetrics and gynecology. *Jpn J Antibiot*. 2001, 54: 1–7.
- Cielecka-Piontek J., Zajac M., Jelińska A.: Dorypenem analog karbapenemu. *Informacja o leku* 2009, 65(3): 177–183.
- Czeizel A.E., Rockenbauer M., Sorensen H.T., Olsen J.: A teratological study of aminoglycoside antibiotic treatment during pregnancy. *Scand J Infect Dis*. 2000A, 32: 309–313.
- Popović J., Grujić Z., Sabo A.: Influence of pregnancy on ceftriaxone, cephalosporin and gentamicin pharmacokinetics in caesarean vs. non-pregnant sectioned women. *J Clin Pharm Ther*. Dec 2007, 32: 595–602.
- Bourget P., Fernandez H., Delouis C., Taburet A.M.: Pharmacokinetics of tobramycin in pregnant women. Safety and efficacy of a once-daily dose regimen. *J Clin Pharm Ther*. 1991, 16(3): 167–176.
- Mylonas I.: Antibiotic chemotherapy during pregnancy and lactation period: aspect for considerations. *Arch Gynecol Obstet*. 2011, 283(1): 7–18.
- Sorensen H.T., Skriver M.V., Pedersen L., Ebbesen F., Schonheyder H.C.: Risk of infantile hypertrophic pyloric stenosis after maternal, postnatal use of macrolides. *Scand J Infect Dis*. 2003, 35: 104–106.
- Andersen J.T., Petersen M. et al.: Clarythromycin in early pregnancy and the risk of miscarriage and malformation: a register based Nationwide cohort study. *PLoS One* 2013, 8(1): e53327.
- Adair C.D., Gunter M., Stovall T.G., Mcelroy G., Veille J.-C., Ernest J.M.: Chlamydia in pregnancy: a randomized trial of azithromycin and erythromycin. *Obstet Gynecol*. 1998, 91: 165–168.
- Chico R.M., Chandramohan D.: Azithromycin plus chloroquine: combination therapy for protection against malaria and sexually transmitted infections in pregnancy. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2011, 7(9): 1153–1167.
- Salman S. et al.: Pharmacokinetic properties of azithromycin in pregnancy. *Antimicrob Agents Chemother*. 2010, 54(1): 360–366.
- Niebyl R.J.: Antibiotics and other anti-infective agents in pregnancy and lactation. *Am J Perinatol*. 2003, 20(8): 405–414.
- Reyers M.P., Ostrea E.M., Cabinian A.E., Schmitt C., Rintelmann W.: Vancomycin during pregnancy: Does it cause hearing loss or nephrotoxicity in the infant? *Am J Obstet Gynecol*. 1989, 161: 977–981.
- Davey P.G., Williams A.H.: A review of the safety profile of teicoplanin. *Antimicrob Chemother*. 1991, 27 Suppl B: 69–73.
- Szalek E., Grzeskowiak E.: Bezpieczeństwo farmakoterapii w okresie ciąży. *Farmacja Współczesna* 2008, 1: 109–115.
- Berkovitch M., Pastuszek A., Gazarian M., Lewis M., Koren G.: Safety of the new quinolones. *Obstet Gynecol*. 1994, 84(4): 535–538.
- Committee opinion: Sulfonamides, Nitrofurantoin and Risk of Birth Defects. *The American College of Obstetricians and Gynecologists* 2011: 494.
- Sorensen H.T., Larsen H., Jensen E.S., Thulstrup A.M., Schonheyder H.C., Nielsen G.L., Czeizel A.: Safety of metronidazole during pregnancy: a cohort study of risk of congenital abnormalities preterm delivery and birth weight in 124 women. *J Antimicrob Chemother*. 1999, 44: 854–856.
- Kremery S., Hromec I., Demesova D.: Treatment of lower urinary tract infection in pregnancy. *Int J Antimicrobiol Agents*. 2001, 17(4): 279–282.
- French G.: Safety and tolerability of linezolid. *J Antimicrob Chemother*. 2003, 51(Suppl.S2): 45–53.
- Ormerod P.: Tuberculosis in pregnancy and the puerperium. *Thorax*. 2001, 56: 494–499.
- Charakterystyka produktu leczniczego – Rifampicyna TZF, TZF „Pofla” S.A. 15.04.2008.
- Burdan F., Starosławska E., Szumilo J.: Prenatal tolerability of acetaminophen and other over-the-counter non-selective cyclooxygenase inhibitors. *Pharmacological Report*, 2012, 64: 521–527.
- Ostensen M. et al.: Anti-inflammatory and immunosuppressive drugs and reproduction. *Arthritis Res. Therapy* 2006, 8: 209.
- Shintaku K., Arima Y., Dan Y. et al.: Kinetic analysis of the transport of salicylic acid, a nonsteroidal anti-inflammatory drug, across human placenta. *DMD* 2007, 35(5): 772–778.
- Nakhai-Pour H., Broy P., Sheehy O., Berard A.: Use of nonaspirin nonsteroidal anti-inflammatory drugs during pregnancy and the risk of spontaneous abortion. *CMAJ* 2011, 183(15): 1713–1720.
- Florescu A., Koren G.: Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for rheumatoid arthritis during pregnancy. *Motherisk Update. Canadian Family Physician* 2005, 51: 961–962.

50. Velez Edwards et al.: Periconceptional Over-the-Counter Nonsteroidal Anti-inflammatory Drug Exposure and Risk for Spontaneous Abortion. *Obstet Gynecol.* 2012, 120(1): 113–122.
51. Fiala C., Swahn M., Stephansson O., Gemzell-Danielsson K.: The effect of non-steroidal anti-inflammatory drugs on medical abortion with mifepristone nad misoprostol at 13–22 weeks gestation. *Human Reproduction* 2005, 20(11): 3072–3077.
52. Ognjanovic S., Blair C., Spector. et al.: Analgesic use during pregnancy and risk of infant leukaemia: A Children's Oncology Group study. *British Journal of Cancer* 2011, 104: 532–536.
53. Kaandorp S., Goddijn M., van der Post J. et al: Aspirin plus Heparin or Aspirin Alone in Women with Recurrent Miscarriage. *N Engl J Med.* 2010, 362: 1586–96.
54. Liu W., Loo C., Chiu J.: Analgesic efficacy of pre-operative etoricoxib for termination of pregnancy in an ambulance centre. *Singapore Med J.* 2005, 46(8): 397–400.
55. Kierkuś J., Szymańska E., Szymańska S., Kamińska E.: Influence of inflammatory bowel disease on pregnancy and fertility – optimal treatment and management. *Developmental Period Medicine* 2013, XVII, 1: 77–84.
56. Habal F., Kapila V.: Inflammatory bowel disease and pregnancy: Evidence, uncertainty and patient decision-making. *Can J Gastroenterol.* 2009, 23(1): 49–53.
57. Hviid A., Molgaard-Nielsen D.: Corticosteroid use during pregnancy and risk of orofacial clefts. *CMAJ* 2011, 183(7): 796–804.

Poszukiwanie nowych opcji terapeutycznych w zwalczaniu opornych zakażeń bakteryjnych

Tadeusz Głąbski, Dorota Rusek-Atkinson, Jerzy Mikołajczyk

Zakład Antybiotyków Modyfikowanych II Instytutu Biotechnologii i Antybiotyków w Warszawie

Adres do korespondencji: Tadeusz Głąbski, Zakład Antybiotyków Modyfikowanych II, Instytut Biotechnologii i Antybiotyków, ul. Starościńska 5, 02-516 Warszawa, e-mail: glabskit@iba.waw.pl

Wstęp

Wzrost oporności bakterii na antybiotyki ze wszystkimi jej konsekwencjami spowodował rozwój badań nad wykorzystaniem innych opcji terapeutycznych, takich jak: terapia przy użyciu bakteriofagów czy peptydów przeciwdrobnoustrojowych, jak i prób wykorzystania przeciwciał monoklonalnych czy szczepionek przeciwbakteryjnych. Jednocześnie nieustannie trwają prace poszukiwawcze nad nowymi związkami chemicznymi o odmiennym mechanizmie działania na komórkę bakteryjną niż znane antybiotyki.

Problem lekooporności bakterii

Konsekwencją nadużywania i nieprawidłowego stosowania antybiotyków, zarówno w medycynie ludzkiej, jak i w weterynarii oraz rolnictwie, jest szybkie rozprzestrzenianie się bakterii opornych na te leki, w tym szczepów wielolekoopornych, wśród których są szczepy niewrażliwe na żaden z dostępnych preparatów, co wiąże się z ryzykiem powrotu czasów, kiedy np. gruźlica czy zakażenia ran pooperacyjnych były śmiertelne [1-4].

Bakterie stają się częściowo lub całkowicie odporne na dany antybiotyk w wyniku rozwinięcia się kilku zasadniczych mechanizmów lekooporności, a mianowicie poprzez:

- hydrolizę enzymatyczną cząsteczki antybiotyku przez enzymy (np. β -laktamazy) produkowane przez bakterie – dotyczy to szerokiej grupy leków posiadających w swojej budowie wiązanie β -laktamowe (penicyliny, cefalosporyny, karbapenemy, monobaktamy);
- zmniejszenie zdolności przenikania leku przez ścianę i błonę komórkową bakterii;
- tzw. efflux – „wypompowywanie” antybiotyku z wnętrza komórki bakteryjnej;

Searching for new therapeutic options for treatment of resistant bacterial infections

In the present paper ongoing research aimed at finding novel therapeutic options for treatment of resistant bacterial infections has been described. This report attempts to review the efforts within several fields, mainly: phage therapy, antimicrobial peptides, therapeutic antibodies as well as acyldepsipeptides – an emerging class of antibiotics. Several candidates from groups mentioned above are currently being evaluated in clinical trials, but so far none have been approved for market authorization.

Keywords: phage therapy, antimicrobial peptides, therapeutic antibodies, acyldepsipeptides.

© Farm Pol, 2014, 70(7): 385–394

- zmianę ilości lub konformacji receptora (lub/i jego otoczenia) dla chemioterapeutyku – najważniejszym przykładem tego typu oporności jest powstawanie szczepów gronkowców opornych na metycylinę, tzw. MRSA (metacyliinooporne szczepy gronkowca złościstego); istotą tworzenia się metacyliinoopornych szczepów gronkowca jest synteza przez odporny szczep nowego białka (PBP2a), które nie ma zdolności wiązania z antybiotykami β -laktamowymi.

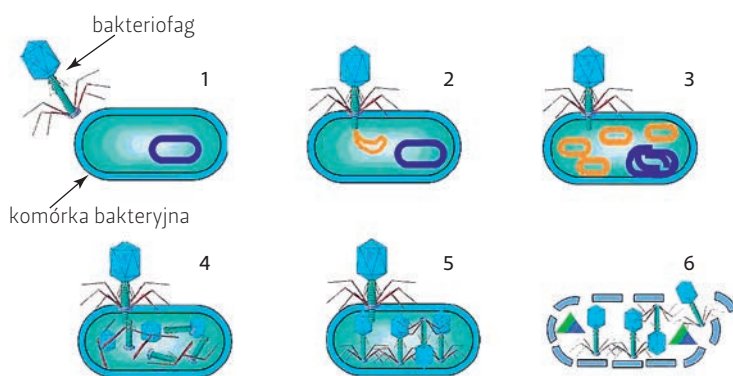
Oporność bywa łatwo przekazywana między różnymi szczepami bakteryjnymi. Drobnoustroje potrzebują niekiedy tylko kilka miesięcy na wytworzenie nowego mechanizmu oporności, podczas gdy wprowadzenie na rynek nowego leku trwa 5-7 lat.

W celu skutecznego zwalczania chorobotwórczych bakterii nadal poszukuje się nowych leków, a także innych opcji terapeutycznych, do których można zaliczyć: zastosowanie bakteriofagów (wirusów bakteryjnych) i lizyn, próby

wprowadzania peptydów przeciwbakteryjnych, zastosowanie przeciwciał monoklonalnych, szczepionek czy zastosowanie biomateriałów przeciwbakteryjnych [5].

Terapia fagowa

Bakteriofagi („pożeracze bakterii”) odkryto pod koniec XIX w., kiedy w 1896 r. Ernest Hankin, brytyjski chemik, zauważył przeciwbakteryjną aktywność wody z rzeki Ganges przeciw *Vibrio cholerae* (Hindusi pijący wodę z Gangesu nie chorowali na cholera) [6]. Jednak dopiero na początku lat 20. XX w. Félix d’Herelle, kanadyjski mikrobiolog, podjął pierwsze próby leczenia czerwonki bakteryjnej z użyciem bakteriofagów i zainteresowanie tym rodzajem terapii trwało do lat 40. XX w. W latach 30. produkowano we Francji (laboratorium bakteriofagowe d’Hérelle) nawet komercyjne preparaty fagowe aktywne wobec wielu typów bakterii, tzw. koktajle fagowe (mieszanina kilku gatunków fagów zdolnych do niszczenia wielu gatunków bakterii chorobotwórczych): Bacté-Coli-Phage, Bacté-Intensi-Phage, Bacté-Dysentérie-Phage, Bacté-Pyo-Phage, Bacté-Rhino-Phage [7]. W czasie II wojny światowej wykorzystywano fagi do leczenia czerwonki u żołnierzy. Do lat 40. XX w. bakteriofagi uznawane były za obiecujące narzędzie do walki z bakteriami. Wprowadzenie do lecznictwa antybiotyków spowodowało, że prace nad bakteriofagami zostały zahamowane. Po 1990 r. zainteresowanie terapią fagową powróciło, a było to związane z pojawianiem się coraz to nowych szczepów bakterii opornych na antybiotyki.



Rycina 1. Działanie bakteriofagu na komórkę bakteryjną [12]

- 1 – adsorpcja bakteriofagu na powierzchni komórki bakteryjnej
- 2 – wstrzyknięcie kwasu nukleinowego – DNA
- 3 – replikacja DNA fagowego; degradacja DNA bakteryjnego
- 4 – dojrzewanie fagów
- 5 – składanie fagów
- 6 – liza (ściana komórkowa bakterii zostaje rozpuszczona przez fagowy lizozym i następuje uwolnienie cząstek fagowych)

Ośrodki prowadzące badania nad bakteriofagami

Pod koniec 2005 r. Instytut Immunologii i Terapii Doświadczalnej PAN we Wrocławiu otworzył pierwszy w Unii Europejskiej Ośrodek Terapii Fagowej pod kierunkiem prof. Andrzeja Górskiego, w którym prowadzone jest eksperymentalne leczenie chorych zakażonych antybiotykoopornymi bakteriami [8, 9]. Obecnie pracami nad bakteriofagami zajmuje się również laboratorium Polskiej Akademii Nauk w Łodzi [10]. Do ważniejszych ośrodków na świecie prowadzących badania nad fagami należy zaliczyć: Instytut im. Eliawa w Tbilisi, działający przy Instytucie Mikrobiologii i Wirusologii w Gruzji, Novolytics (W. Brytania), Biophage Pharma (Kanada), Gangagen (Kanada, Kalifornia, Indie), Omnylytics (USA), Phage Biotech (Izrael), Phico Therapeutics (Wielka Brytania) [11].

Budowa i mechanizm działania bakteriofagów

Fagi – to szeroko rozpowszechniona w przyrodzie grupa wirusów, których cykl życiowy związany jest z komórką bakteryjną. Wszędzie tam, gdzie znajdują się bakterie, istnieją swoiste dla danego szczepu fagi; stanowią naturalny czynnik regulujący liczebność populacji bakterii. Dwie podstawowe grupy fagów to: fagi zjadliwe (wirulentne) – te, które namnażają się i zabijają komórki bakteryjne oraz fagi łagodne, które wbudowują własny materiał genetyczny w chromosom bakteryjny, dzięki czemu mogą istnieć przez wiele pokoleń. Za swoistość i zjadliwość fagów wobec bakterii odpowiadają białka wchodzące w skład cząsteczki fagowej: białka adhezyjne (rozpoznające receptory na komórkach gospodarza), enzymy fagowe oraz białka strukturalne [6]. Fagi różnią się od siebie budową i materiałem genetycznym, który stanowi DNA lub RNA w postaci jednoniciowej lub dwuniciowej.

Do zwalczania bakterii chorobotwórczych wykorzystuje się jedynie niektóre szczepy bakteriofagów, gdyż dany bakteriofag oddziałuje ściśle na konkretny szczep bakterii, przy czym spektrum działania obejmuje zarówno bakterie Gram-dodatnie, jak i Gram-ujemne. Fagi, przylączając się do określonych receptorów w ścianie komórkowej bakterii, mają zdolność wbudowywania własnych genów w genom bakterii w taki sposób, że bakteria zaczyna produkować kopie fagów, często do momentu aż komórka bakterii zostanie przez nie rozzerwana (**rycina 1**).

Mechanizm działania bakteriofagów jest całkowicie odmienny od mechanizmu działania antybiotyków i dzięki temu mogą być stosowane w terapii infekcji opornych na działanie dostępnych antybiotyków. Na **rycinie 1** przedstawiono etapy działania bakteriofagu na komórkę bakteryjną [12].

Bakteriofagi w medycynie ludzkiej

Obecnie bakteriofagi mogą stanowić alternatywę dla antybiotyków, np. w leczeniu pooparzeniowych infekcji bakteryjnych spowodowanych *Pseudomonas aeruginosa* (pałeczka ropy błękitnej), odpornej na różne rodzaje antybiotyków. Często w takich przypadkach stosuje się „koktajl” złożony z wielu gatunków fagów, aby zapobiec uodpornieniu bakterii na danego faga. Koktajl ma postać aerozolu lub roztworu w fiolkach jednorazowego użytku.

Dobre wyniki przynosi leczenie pacjentów z nawracającymi zakażeniami układu moczowego czy też przewlekłymi infekcjami zatok; jest nadzieja, że w przyszłości bakteriofagi będą stosowane u pacjentów z tzw. zespołem stopy cukrzycowej [13].

Statystycznie terapia fagowa jest w 80% skuteczna w przypadku zakażeń *Enterococcus*, a nawet w 90% w przypadku *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli* oraz *Klbsiella pneumoniae*.

W Polsce fagoterapia jest powszechnie uważana za leczenie eksperymentalne (idea zastosowania wynika z Deklaracji Helsińskiej w odniesieniu do zasad etycznych dla badań medycznych z udziałem ludzi) i stosowana tylko u tych pacjentów, u których leczenie antybiotykami nie powiodło się. Ogólnie rzecz biorąc, średni sukces terapii fagowej wynosi ok. 85%.

W kolekcji Instytutu Immunologii i Terapii Doświadczalnej PAN we Wrocławiu znajduje się ponad 300 fagów, które mogą być stosowane u chorych z zakażeniami bakteryjnymi wywołanymi przez wiele rodzajów bakterii. Preparaty fagowe są przygotowywane wg zmodyfikowanej procedury prof. Ślopka i wsp. indywidualnie dla danego chorego [9]. Pierwszy etap, tzw. typowanie fagowe, polega na znalezieniu w kolekcji faga wykazującego aktywność lityczną przeciw dostarczonemu szczepowi bakterii (wyzolowanemu od pacjenta) i dostarczonemu do Laboratorium Bakteriofagowego. W drugim etapie wyselekcjonowany rodzaj bakteriofagu namnaża się na szczepie bakterii od pacjenta – uzyskuje się tzw. lizat fagowy, który po odpowiedniej obróbce ampulkuje się. W latach 1981–1986 terapię fagami (Instytut we współpracy z klinikami AM

we Wrocławiu i innymi szpitalami) zastosowano u 550 chorych (w wieku od 1 tyg. do 89 lat) z różnymi spontanicznymi lub pooperacyjnymi ropnymi infekcjami spowodowanymi przez bakterie *Staphylococcus*, *Klbsiella*, *Escherichia*, *Proteus*, *Pseudomonas*, a w latach 1987–1999 terapię fagami zastosowano u ponad 1307 chorych (w wieku od 4 tyg. do 89 lat) z różnymi zakażeniami bakteryjnymi szczepami wieloopornymi rodzajów, jak podano wyżej. Bakteriofagi podawano 1–12 tygodni wg określonego schematu. Całkowite wyleczenie i eliminację bakterii uzyskano u 85,9%, poprawę (bez eradykacji patogenu) u 10,4% pacjentów. Najlepsze wyniki uzyskano (100% całkowitego wyleczenia) u pacjentów z ropnym zapaleniem opon mózgowo-rdzeniowych i zapaleniem kości i szpiku (95%). Terapię fagową z bardzo dobrym skutkiem prowadzono u dzieci – szczególnie skuteczne w przypadku zakażeń przewodu pokarmowego i sepsy (95,2% całkowitego wyleczenia) [9].

Brytyjska firma Novolytix przygotowuje się do wprowadzenia na rynek żelu zawierającego odpowiednie fagi do zwalczania gronkowca złocistego (MRSA) w jamie nosowej pacjentów. Amerykański Intralytix pracuje nad wirusowym plastrem na zainfekowane rany, wzorując się na produkcie stosowanym od dawna w Gruzji [7, 11]. Inne badania nad zastosowaniem bakteriofagów w różnych ośrodkach na świecie (poza Polską) przedstawiono w tabeli 1.

Bakteriofagi w terapii zwierząt, roślin i dekontaminacji żywności

Bakteriofagi wykorzystywane są coraz częściej w terapii zwierząt, roślin oraz do odkażania żywności. Przykładowo, firma Omnilytix uzyskała zgodę Agencji Ochrony Środowiska w USA na stosowanie preparatu AgriPhage przeciwko chorobotwórczym bakteriom roślin, zaś w przemyśle żywnościowym EBI Ford Safety wprowadziła na rynek preparat Listex™P100 do kontrolowania bakterii *Listeria* w mięsie i serze, a w 2006 r. FDA wydała zezwolenie na dodawanie do żywności (spryskiwanie mięsa do hamburgerów oraz produktów drobiowych) preparatu fagowego LMP102 (Intralytix Inc.) zwalczającego bakterie *Listeria*.

Tabela 1. Przykłady badań nad zastosowaniem bakteriofagów w różnych ośrodkach na świecie

Nazwa/symbol fagu	Firma	Działanie/szczep bakterii	Etap badań/piśmiennictwo
BioPhage-PA BioPhage-PR	AmpliPhiBiosciences Corp.	infekcja ucha / <i>P. aeruginosa</i> , mukowiscydoza / <i>P. aeruginosa</i> (preparat w postaci aerozolu)	faza 1/2 i 3/ [14]
BFC-1 (koktajl)	Instytut Eliava w Tbilisi	zainfekowane rany po oparzeniu / <i>P. aeruginosa</i> i <i>S. aureus</i>	badania pilotażowe (2009, Belgia)/[15, 16]
WPP-201	Intralytix Inc.	żyłne owrzodzenia podudzi	faza 1 bezpieczeństwo użycia/[17]
EcoShield™	Intralytix Inc.	żywność/ <i>Escherichia coli</i>	[17]
ListShield™	Intralytix Inc.	żywność/ <i>Listeria monocytogenes</i>	[17]

Według danych w 2011 r. hodowcy w USA zużyli 13,6 milionów ton antybiotyków, podczas gdy cała medycyna (ludzka) około 3,5 miliona ton (!).

Wśród drobiu często występują zakażenia bakteriami rodzaju *Salmonella*. Szacuje się, że każdego roku na rynek Unii Europejskiej trafia 500 milionów jaj zakażonych tą bakterią [18]. Przemysłowe fermy drobiu stanowią główny rezerwuár bakterii *Salmonella*, a produkcja drobiu na skalę przemysłową doprowadziła do wzrostu liczby zakażeń tą bakterią w ostatnich dekadach. Aby to zjawisko ograniczyć w przeszłości, używano powszechnie antybiotyków jako dodatków paszowych. Antybiotyki te pozostawały w ciele ptaków, a później były obecne w mięsie.

Firma Proteon Pharmaceuticals (Polska, Łódź) opracowała (2010 r.) innowacyjny produkt – Bafasal® (na chwilę obecną w trakcie procedur rejestracyjnych) – dodatek paszowy dla drobiu i trzody chlewnej bazujący na zastosowaniu bakteriofagów jako substancji aktywnej. Preparat hamuje rozwój pałeczek bakterii *Salmonella*, powstrzymując szerzenie się zakażeń wśród zwierząt hodowlanych i jednocześnie chroniąc ludzi przed salmonellozą. Bafasal® jest w 100% biodegradowalny, działa natychmiast, jest łatwy do aplikacji przez dodanie do wody, a koszty produkcji tego preparatu są niskie [18].

Terapia fagowa sprawdziła się również w opianowaniu choroby kurcząt wywołanej przez bakterię *Campylobacter jejuni*, zwalczanej dotychczas antybiotykami. Zakażenia tą bakterią człowieka powodują ostrą biegunkę (szacuje się, że jest odpowiedzialna za 500 mln przypadków rocznie!). Przygotowany odpowiedni fag zmniejsza ilość bakterii *C. jejuni* w przewodzie pokarmowym drobiu w ciągu 3 dni, w zależności o dawki i typu faga – od 100 do 100 tysięcy razy (prace Uniwersytetu w Nottingham, UK) [19].

Produkcja dodatków paszowych dla zwierząt z wykorzystaniem bakteriofagów jest w tej chwili jedyną potencjalnie skuteczną alternatywą dla antybiotyków.

Zalety i wady (ograniczenia) terapii fagami

Zalety

- mogą infekować jedynie komórki określonego gospodarza bakteryjnego, przy czym podawane doustnie nie niszczą naturalnej flory bakteryjnej przewodu pokarmowego człowieka – nie posiadają możliwości namnażania się w komórkach eukariotycznych;
- posiadają silne działanie bakteriobójcze *in vitro* i *in vivo*, zarówno przeciwko bakteriom Gram(+), jak i Gram(-);
- posiadają wąskie spektrum działania, niszczą jedynie „wyznaczony” szczep bakterii;

- posiadają unikatową cechę samoistnego zwiększenia dawki podczas trwania infekcji, co ma szczególne znaczenie w infekcjach zlokalizowanych w słabo ukrwionych tkankach, gdzie antybiotykoterapia nie daje pożądaných rezultatów;
- po podaniu doustnym przenikają do krwi i w szybkim tempie docierają do narządów wewnętrznych; pokonują również barierę krew-mózg;
- po zabiciu wszystkich bakterii patogennych fagi zostają usunięte z organizmu, gdyż nie są w stanie rozwijać się w komórkach eukariotycznych;
- niskie koszty i krótki czas produkcji – fagi mogą być hodowane na niemal każdej standardowej pożywce, a wyizolowane mogą być przetrzymywane przez relatywnie długi okres;
- wysoka skuteczność;
- metoda bezpieczna;
- możliwość zastosowania w zwalczaniu patogenów u ludzi, zwierząt i roślin.

Wady

- zdolność do kodowania genów toksyn bakteryjnych (mogą przekształcać nieszkodliwe bakterie w patogeny) – należałoby eliminować fagi posiadające geny odpowiedzialne za tę właściwość;
- szybko usuwane są z organizmu;
- fagoterapia jest trudna do wdrożenia, np. w rolnictwie – z uwagi na obawę ludzi przed „ingerencją wirusów”.

Peptydy przeciwdrobnoustrojowe

Jako alternatywę dla konwencjonalnych antybiotyków rozważane jest również zastosowanie peptydów przeciwdrobnoustrojowych (*antimicrobial peptides*, AMP lub *host defense peptides*, HDP).

Zwierzęta i rośliny w toku ewolucyjnego rozwoju wykształciły szereg mechanizmów obronnych – istotnym elementem tej obrony są peptydy przeciwdrobnoustrojowe. Są one izolowane prawie ze wszystkich organizmów, zarówno roślinnych, jak i zwierzęcych, gdzie stanowią ważny element układu odpornościowego. Peptydy przeciwdrobnoustrojowe występują na wszystkich powierzchniach ekspozowanych na środowisko zewnętrzne. Pierwsze doniesienia o AMP pojawiły się w latach 80. ubiegłego wieku; wyizolowano wówczas ciekropinę z poczwarki ćmy oraz dwa peptydy magaininy ze skóry żab. U ssaków AMP produkowane są m.in. w neutrofilach, makrofagach i komórkach nabłonkowych. Wykazują szerokie spektrum aktywności przeciwbakteryjnej w stosunku do bakterii Gram(+), w tym mykobakterii, Gram(-),

wirusów, grzybów oraz pasożytów wewnątrzkomórkowych; nie działają wybiórczo i nie są gatunkowo specyficzne.

Obecnie znana jest sekwencja około 1200 peptydów przeciwdrobnoustrojowych. Związki te są badane pod kątem zastosowań w medycynie, m.in. jako leków przeciwbakteryjnych i przeciwgrzybiczych. Dużą zaletą AMP w przeciwieństwie do antybiotyków konwencjonalnych jest niewystępowanie oporności drobnoustrojów na te peptydy. Problemem jest zabezpieczenie peptydów przed degradacją enzymatyczną oraz wysoki koszt produkcji. Próby zastosowania peptydów ograniczają się na razie do stosowania miejscowego [20–24].

Metody pozyskiwania AMP

Pierwotna metoda polegała na izolacji ze źródeł naturalnych. Tak na przykład poprzez działanie na organizm żaby prądu stałego następuje wydzielenie magaininy, a nakłucie larw owadów igłą zakażoną drobnoustrojami powoduje wyrzut do hemolimfy mieszanki kilkunastu peptydów. Obecnie AMP otrzymuje się głównie na drodze skomplikowanej syntezy chemicznej.

Mechanizm działania

Podstawową cechą AMP jest ich łatwość łączenia się z błoną komórkową bakterii [20–25]. Najczęściej spotykany mechanizm polega na przerwaniu ciągłości błony i ściany komórkowej bakterii. W ten sposób działają m.in. defensyny, katelicyny i protegryny. Fakt, że peptydy są naładowane dodatnio, wynikający z obecności reszt aminokwasowych argininy, lizyny i histydyny, umożliwia oddziaływanie z ujemnie naładowanymi fragmentami błon biologicznych, co prowadzi do powstawania porów w błonie, niekontrolowanego przemieszczania się jonów, ucieczkę ATP (adenozyno-5'-trifosforanu), napływ wody do komórki i w konsekwencji lizę komórki bakteryjnej drobnoustroju. Peptydy nie działają w ten sposób na komórki eukariotyczne (błony komórkowe gospodarza).

Drugim mechanizmem działania AMP jest ingerencja w procesy biochemiczne komórek bakterii, m.in. zatrzymanie syntezy ściany komórkowej, aktywizacja lizyn czy inhibicja syntezy DNA, RNA, białek i enzymów (tak działają m.in. niektóre defensyny, serprocydyny czy lizozym).

Trzecim mechanizmem działania jest wiązanie przez AMP jonów metali: Fe^{2+} , Fe^{3+} , Cu^{2+} , Zn^{2+} , Mn^{2+} , które są niezbędne do życia komórki bakterii. Takie działanie wykazują takie peptydy, jak: laktoferryna, kalprotektyna i hepcydyna.

Na **rycynie 2** przedstawiono sekwencje aminokwasowe niektórych naturalnych i syntetycznych peptydów przeciwdrobnoustrojowych [21].

Badania aktywności AMP na szczepach klinicznych

W badaniach mikrobiologicznych porównano aktywność dwóch peptydów (camel i iseganan) do antybiotyku ciprofloksacyny – uzyskane wyniki MIC wykazały wysoką skuteczność przeciwbakteryjną (z wyjątkiem bakterii *E. coli* i *Klebsiella pneumoniae*), a w przypadku *S. aureus* (MRSA) przewyższały aktywnością ciprofloksacynę [21]. Przeprowadzono również testy peptydów (citropina, camel, demegen, pexiganan, temporyna, uperyna) na kilkuset szczepach klinicznych drobnoustrojów Gram(+) i Gram(-) uzyskiwanych od chorych cierpiących na zapalenie płuc, choroby nowotworowe, infekcje narządów wewnętrznych oraz posiadającymi zakażone rany chirurgiczne. Badane peptydy wykazały bardzo wysoką aktywność przeciwdrobnoustrojową; uzyskane wyniki odnoszono do wartości otrzymanych dla konwencjonalnych chemioterapeutyków [21]. Badania kinetyki zahamowania wzrostu dowiodły, że związki te działają bakteriobójczo na drobnoustroje zaledwie w kilka minut. Wyniki te są podstawą do projektowania leków na bazie peptydów do leczenia trudnych zakażeń związanych z upośledzeniem odporności.

Przeprowadzono badania szeregu peptydów (demegen, pexiganan, iseganan, temporyna) pod kątem ich zastosowania do leczenia objawów wstrząsu septycznego [21]. Na świecie z powodu ciężkiej sepsy umiera dziennie 1400 osób. Powikłania septyczne są powodowane przez wyselekcjonowaną populację drobnoustrojów wielolekoopornych, a czynnikiem wywołującym sepsę są lipopolisacharydy (LPS) będące głównym immunologicznie czynnym elementem strukturalnym ściany komórkowej bakterii Gram(-). Peptydy przeciwdrobnoustrojowe cechuje wysokie powinowactwo do LPS i dzięki temu mogą być skutecznym narzędziem do walki z rozwojem sepsy.

Poważnym problemem klinicznym są zakażenia związane z wprowadzaniem do ciała pacjenta wszelkiego rodzaju implantów (cewników i innych). Drobnoustroje tworzą na ich powierzchniach biofilm, co utrudnia leczenie zakażenia. Peptydy przeciwdrobnoustrojowe stosowano do zabezpieczania powierzchni różnego rodzaju implantów przed zastosowaniem u pacjenta. W badaniach dotyczących prewencji zakażeń gronkowcowych szczególnie dobre rezultaty osiągnięto, stosując do zabezpieczania powierzchni materiałów medycznych skojarzenia temporyny z linezolidem [21].

Badania kliniczne AMP

W **tabeli 2** zestawiono wybrane preparaty peptydów przeciwdrobnoustrojowych w badaniach klinicznych [21].

Naturalne AMP

Gly-Ile-Gly-Lys-Phe-Leu-His-Ser-Ala-Lys-Lys-Phe-Gly-Lys-
-Ala-Phe-Val-Gly-Glu-Ile-Met-Asn-Ser-NH₂ magainina 2

Gly-Leu-Phe-Asp-Ile-Ile-Lys-Lys-Ile-Ala-Glu-Ser-Phe-NH₂ aureina 1.2

Gly-Leu-Phe-Asp-Val-Ile-Lys-Lys-Val-Ala-Ser-Val-Ile-Gly-Gly-Leu-NH₂ citropina 1.1

Arg-Gly-Gly-Arg-Leu-Cys-Tyr-Cys-Arg-Arg-Arg-Phe-Cys-Val-Cys-
-Val-Gly-Gly-Arg-NH₂ protegryna 1

Syntetyczne AMP

Lys-Trp-Lys-Leu-Phe-Lys-Lys-Ile-Gly-Ala-Val-Leu-Lys-Val-Leu-NH₂ camel

Ala-Lys-Arg-His-His-Gly-Tyr-Lys-Arg-Lys-Phe-His-NH₂ demegen (P-113)

Arg-Gly-Gly-Leu-Cys-Tyr-Cys-Arg-Gly-Arg-Phe-Cys-Val-Cys-Val-Gly-Arg-NH₂ iseganan (IB-367)

Ile-Leu-Arg-Trp-Pro-Trp-Trp-Pro-Trp-Arg-Arg-Lys-NH₂ omiganan (MBI-226)

Gly-Ile-Gly-Lys-Phe-Leu-Lys-Lys-Ala-Lys-Lys-Phe-Gly-Lys-Ala-Phe-Val-
-Lys-Ile-Leu-Lys-Lys-NH₂ pexiganan (MSI-78)

Rycina 2. Sekwencje aminokwasowe niektórych naturalnych i syntetycznych peptydów przeciwdrobnoustrojowych [21]

Tabela 2. Peptydy przeciwdrobnoustrojowe w badaniach klinicznych [21–27]

Peptyd	Firma	Potencjalne zastosowanie	Etap badań klinicznych
Pexiganan (MSI-78) (analog magaininy)	Magainin Pharm. Inc./ Genaera	owrzodzenia stóp u chorych na cukrzycę	faza 3
Omiganan (MBI-226)	Micrologix Biotech. Inc.	infekcje odcewnikowe	faza 3
Iseganan (IB-367) (analog protegryny)	IntraBiotics	infekcje płucne towarzyszące mukowiscydozie	faza 2
D2A21	Demegen	infekcje ran przy oparzeniach	faza 1
Demegen (P-113) (analog histatyny)	Demegen	zakażenia drożdżakowe jamy ustnej	faza 2
MBI-594 AN	Micrologix Biotech. Inc.	trądzik	faza 2

Prowadzone są również badania nad zastosowaniem peptydów przeciwdrobnoustrojowych w leczeniu atopowego zapalenia skóry [22]. Obiecujące wyniki badań przedklinicznych uzyskano również dla peptydu przeciwbakteryjnego nazwanego Plectasin (Novozymes), wykazującego aktywność wobec wieloopornych szczepów bakterii Gram(+), m.in. *Streptococcus pneumoniae*.

Dotychczasowe badania kliniczne obejmują zastosowanie peptydów w terapii miejscowej, ponieważ problemem jest zabezpieczenie peptydów przed degradacją enzymatyczną w przewodzie pokarmowym. Prowadzone są prace nad zastosowaniem odpowiednich form leku, m.in. z wykorzystaniem mikrokapsułkowania, a także rozważane jest podawanie peptydów z inhibitorami peptydaz. Kolejnym krokiem będzie synteza

peptydów zbudowanych z D-aminokwasów, o takiej samej aktywności, lecz opornych na degradację [21].

Zaletą omawianych peptydów jest duża szybkość i szerokie spektrum działania, w tym przeciw patogenom opornym na antybiotyki, oraz niezbyt łatwe powstawanie *in vitro* mutantów opornych.

Natomiast jednym z ważnych ograniczeń stosowania peptydów są koszty produkcji. Alternatywą dla syntezy chemicznej jest synteza rekombinacyjna – najbardziej korzystne wydaje się wytwarzanie peptydów przeciwdrobnoustrojowych w postaci białek fuzyjnych w komórkach bakteryjnych.

Na podstawie przeglądu prac dotyczących peptydów przeciwdrobnoustrojowych można wyciągnąć wnioski, że zarówno peptydy naturalne, jak i syntetyczne mogą stanowić punkt wyjścia do projektowania bezpiecznych i skutecznych leków przeciwbakteryjnych, z zastosowaniem w monoterapii bądź w terapii skojarzonej z konwencjonalnymi antybiotykami, w leczeniu nawet trudnych klinicznie przypadków (powikłania sepsy).

Przeciwciała monoklonalne

Głównym zastosowaniem przeciwciał monoklonalnych, na chwilę obecną, jest terapia przeciwnowotworowa. Dotychczas żadne przeciwciało nie zostało zatwierdzone do leczenia infekcji bakteryjnych, lecz prowadzone są w tym zakresie liczne badania przedkliniczne i kliniczne [28–37].

Wybrane przeciwciała przeciwbakteryjne (w badaniach klinicznych) zestawiono w tabeli 3.

Preparaty: Anthim, Raxibacumab i Volortim okazały się skuteczne w leczeniu śmiertelnej postaci płucnej zakażenia laseczką wąglika (*Bacillus anthracis*) – bakterii Gram(+) wytwarzającej przetrwalniki [28–30]. Badania kliniczne potwierdziły skuteczność kilku innych preparatów przeciwciał monoklonalnych w ciężkich zakażeniach bakteryjnych, np.: preparatu Anti-Pseudomonas w zakażeniach *P. aeruginosa* w przebiegu mukowiscydozy, a preparatu CDA1/CDB1 w biegunkach bakteryjnych wywołanych toksynami wytwarzanymi przez *C. difficile* czy preparatu Urtoxozumab w zakażeniach spowodowanych toksynami Shiga wytwarzanymi przez enterokrwotoczne szczepy *E. coli* [31, 34].

Szczepionki

Szczepionki stanowią od wielu lat uzupełniający sposób zwalczania chorób zakaźnych, w tym bakteryjnych. Szczepionki zawierają zabite lub atenuowane (o zmniejszonej zjadliwości) drobnoustroje lub ich frakcje (np. inaktywowane toksyny

Tabela 3. Przeciwciała monoklonalne w badaniach klinicznych i przedklinicznych pod kątem ich działania przeciwbakteryjnego

Nazwa preparatu	Firma	Cel/potencjalne zastosowanie	Faza badań/piśm.
Anthim (ETI-204)	Elusys Ther.	<i>B. anthracis</i> /wąglik, postać płucna	faza 2 / [28]
Raxibacumab	Human Genome Sciences	<i>B. anthracis</i> /wąglik, postać płucna	faza 3 / [29]
Volortim (MDX-1303)	PharmAthene/Medarex	<i>B. anthracis</i> /wąglik, postać płucna	zakończona faza 1 / [30]
CDA1/CDB1	Medarex/MassBiologics Merck	<i>C. difficile</i> /biegunka bakteryjna	[31]
ShigamAbs	Thallion Pharm.	<i>E. coli</i> wytwarzające toksyny Shiga	[32]
Urtoxozumab	Teijin	<i>E. coli</i> wytwarzające toksyny Shiga	[33]
Anti-Pseudomonas IgY	Immunosystem	<i>P. aeruginosa</i> /mukowiscydoza	faza 3 / [34]
KB001	KaloBios Pharm/Sanofi Pasteur	<i>P. aeruginosa</i>	faza 2 / [35]
Panobacumab	Kenta Biotech.	<i>P. aeruginosa</i>	faza 2 / [36]
Pagibaxim	Biosynexus	<i>S. aureus</i>	faza 2/3 / [37]

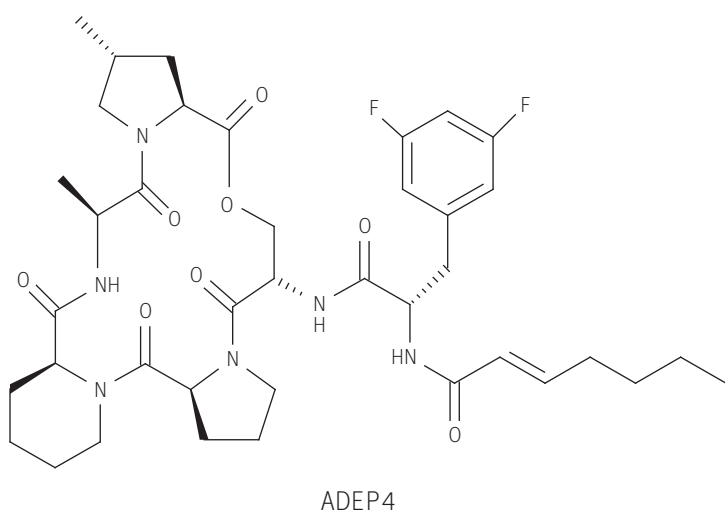
bakteryjne), które po wprowadzeniu do organizmu stymulują układ odpornościowy do wytworzenia swoistej odporności.

Nie ma w chwili obecnej szczepionek przeciw wielu bakteriom chorobotwórczym, takim jak: *Staphylococcus aureus*, *Helicobacter pylori* czy *Mycobacterium leprae*. Na różnym etapie badań są obecnie szczepionki, które będą mogły stanowić ochronę przed wieloma typami chorób zakaźnych [3, 5]. W warunkach laboratoryjnych sprawdzili się w zapobieganiu zakażeniom wywołanym przez bakterie *Helicobacter pylori* i *Clostridium difficile* np. szczepionki tzw. wektorowe, wytworzone na podstawie rekombinowanych szczepów rodzaju *Salmonella* [38].

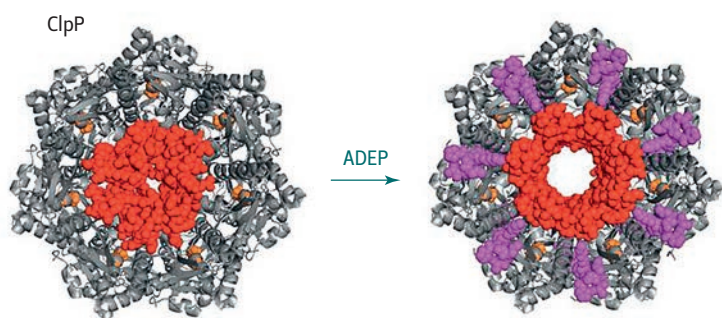
Opracowanie skutecznych, bezpiecznych, łatwych do podania szczepionek przeciwko bakteriom chorobotwórczym powinno wpłynąć na eradykację wielu chorób zakaźnych i spowodować ograniczenie stosowania antybiotyków.

Acylodepsypeptydy – nowa grupa antybiotyków o unikalnym mechanizmie działania

Prawie wszystkie bakterie wytwarzają komórki przetrwalnikowe (*persister cells*); są to uśpione komórki bakterii odporne na większość antybiotyków. Są one źródłem chronicznych i nawracających infekcji bakteryjnych. W najnowszych publikacjach przedstawiono nową klasę związków chemicznych, która skutecznie niszczy formy



Rycina 3. Struktura syntetycznej pochodnej acylodepsytydu (ADEP4) [40]



Rycina 4. Wpływ acylodepsytydu (ADEP) na białko podjednostki enzymu proteazy komórki bakteryjnej (ClpP) [39]

przetrawnikowe wielu bakterii, a także wykazuje aktywność przeciwko wielolekoopornym szczepom *Staphylococcus aureus*. Są to acylodepsytydy (ADEP), których działanie polega na wpływie na funkcjonowanie enzymu komórki bakteryjnej – proteazy [39, 40]. Acylodepsytydy powodują niekontrolowaną aktywację białka zwanego ClpP – podjednostki enzymu proteazy Clp, w wyniku czego proteaza bakteryjna zaczyna trawić własne białka.

Strukturę syntetycznej pochodnej acylodepsytydu (ADEP4) przedstawiono na **rycynie 3**, a mechanizm działania ADEP – na **rycynie 4**.

Podjednostka enzymu proteazy ClpP tworzy dwa heptametryczne pierścienie (**rycyna 4**) z centralnie położonym niewielkim otworkiem, przez który przechodzą tylko białka przeznaczone do degradacji (**rycyna 4**, lewa strona). Cząsteczki ADEP (na **rycynie 4** oznaczone kolorem fioletowym) przyłączają się do białka ClpP, tworząc z nim kompleks, i rozciągają cząsteczkę ClpP z utworzeniem dużego otworu. To powoduje

niekontrolowaną możliwość „ucieczki” innych białek bakterii, powodując zniszczenie i śmierć komórki bakteryjnej.

Badania wykazały, że kombinacja ADEP z ryfampicyną powoduje całkowitą eradykację *Staphylococcus aureus* (*in vitro*) oraz w testach na modelu mysim [40].

Podsumowanie

Antybiotyki przestają być skuteczne w terapii coraz większej liczby infekcji bakteryjnych wskutek wzrostu oporności bakterii na tę grupę leków. Główną przyczyną jest ich zbyt częste stosowanie, nierzadko niezgodne z zaleceniami lekarza oraz nadmierne stosowanie w weterynarii oraz ochronie roślin.

Jednym z obiecujących narzędzi do walki z bakteriami jest metoda z zastosowaniem bakteriofagów. Bakteriofagi posiadają silne i szybkie działanie bakteriobójcze, zarówno przeciwko bakteriom Gram(+), jak i Gram(-), wąskie spektrum działania, unikatową cechą samoistnego zwiększania dawki podczas trwania infekcji. Wadą jest zdolność do kodowania genów toksyn bakteryjnych – przekształcania nieszkodliwych bakterii w patogeny. W Polsce fagoterapia jest powszechnie uważana za leczenie eksperymentalne i stosowana tylko u tych pacjentów, u których leczenie antybiotykami nie powiodło się. Średnia skuteczność terapii fagowej w przypadku zakażeń *Enterococcus*, *S. aureus*, *P. aeruginosa*, *E. coli* oraz *Klebsiella pneumoniae* wynosi ok. 85%. Obecnie bakteriofagi mogą stanowić alternatywę dla antybiotyków, np. w leczeniu pooperacyjnych infekcji bakteryjnych spowodowanych *P. aeruginosa* (pałeczka ropy błękitnej), odpornej na różne rodzaje antybiotyków. Często w takich przypadkach stosuje się „koktajl” złożony z wielu gatunków fagów. Dobre wyniki przynosi leczenie pacjentów z nawracającymi zakażeniami układu moczowego czy też przewlekłymi infekcjami zatok; jest nadzieja, że w przyszłości bakteriofagi będą stosowane u pacjentów z tzw. zespołem stopy cukrzycowej. Bakteriofagi wykorzystywane są coraz częściej w terapii zwierząt, roślin oraz do odkażania żywności.

Drugą grupą związków badanych pod kątem zastosowania w medycynie jako leki przeciwbakteryjne i przeciwgrzybicze są peptydy przeciwdrobnoustrojowe. Dotychczasowe badania kliniczne obejmują zastosowanie peptydów w terapii miejscowej ze względu na ich łatwą degradację enzymatyczną w przewodzie pokarmowym. Prowadzone są prace nad zastosowaniem odpowiednich form leku, m.in. z wykorzystaniem mikrokapsułkowania, a także rozważane jest podawanie peptydów z inhibitorami peptydaz. Na etapie badań

klinicznych są m.in. preparaty z zastosowaniem w leczeniu wrzodów stopy u chorych na cukrzycę, w meningokokowym zapaleniu opon mózgowych, do zwalczania zakażeń układu oddechowego *P. aeruginosa*, przede wszystkim towarzyszących mukowiscydozie. Zaletą omawianych peptydów jest duża szybkość działania, szerokie spektrum działania, w tym przeciw patogenom opornym na antybiotyki, natomiast jednym z ważnych ograniczeń stosowania peptydów są wysokie koszty produkcji.

Również preparaty niektórych przeciwciał monoklonalnych okazały się skuteczne w wielu ciężkich zakażeniach bakteryjnych: w leczeniu śmiertelnej postaci płucnej zakażenia łaseczką wąglika, w zakażeniach *P. aeruginosa* w przebiegu mukowiscydozy, w biegunkach bakteryjnych wywołanych toksynami wytwarzanymi przez *C. difficile*, a także w zakażeniach spowodowanych toksynami Shiga wytwarzanymi przez enterokrwotoczne szczepy *E. coli*.

Szczepionki stanowią od wielu lat uzupełniający sposób zwalczania chorób zakaźnych, w tym bakteryjnych. Na różnym etapie badań są obecnie szczepionki nowych generacji, które będą mogły stanowić ochronę przed wieloma typami chorób zakaźnych.

Nieustające badania nad nowymi antybiotykami zaowocowały odkryciem nowej grupy związków chemicznych – acylodepsypeptydów, których unikalne działanie na komórkę bakteryjną polega na ich ingerencji w funkcjonowanie proteazy bakteryjnej. Związki te skutecznie niszczą formy przetrwalnikowe wielu bakterii.

W obecnej sytuacji zbliżonej do ery przedantybiotykowej, co dotyczy głównie leczenia zakażeń wielolekoopornych, celowe wydają się dalsze prace nad omówionymi opcjami terapeutycznymi.

Otrzymano: 2014.05.20 · Zaakceptowano: 2014.05.29

Piśmiennictwo

- Mazur E., Klag S.: Mechanizmy lekooporności bakterii. *Medycyna Rodzinna* 2004, 6: 278–281.
- Dzierżanowska D.: Racjonalna antybiotykoterapia w szpitalu. Prezentacja on-line: <http://malopolskie-zakazenia.pl/pliki/terapia.ppt#278,1>.
- Markiewicz Z., Kwiatkowski A.A.: Bakterie, antybiotyki, lekooporność. Wydawnictwo Naukowe PWN 2012, rozdz. 4 i 6. <http://www.antybiotyki.edu.pl> (stan: marzec 2014).
- Fernebro J.: Fighting bacterial infections – future treatment options. *Drug Resistant Updates*. 2011, 14: 125–139.
- Brzozowska E., Bazan J., Gamian A.: Funkcje białek bakteriofagowych. *Postępy Higieny i Medycyny Doświadczalnej* 2011, 65: 167–176.
- Abedon S.T., Kuhl S.J., Blasdel B.G., Kutter E.M.: Phage treatment of human infections. *Bacteriophage* 2011, 1(2): 66–85.
- Bazan J.: Terapia fagowa jako alternatywa dla współczesnych metod ochrony przed patogenami; artykuł on-line 2011. <http://biotechnologia.pl>.
- Międzybrodzki R., Borysowski J., Fortuna W., Weber-Dąbrowska B., Górski A.: Terapia fagowa jako alternatywa w leczeniu zakażeń wywołanych przez bakterie antybiotykooporne. *Kardiochirurgia i Torakochirurgia Polska* 2006, 3(2): 201–205.
- <http://portalforumfarmaceutyczne.pl/>: artykuł on-line: Bakteriofagi a antybiotyki. 2011.
- Deresinski S.: Bacteriophage Therapy: Exploiting Smaller Fleas. *Clin. Infect. Dis.* 2009, 48: 1096–1101.
- <http://www.hyglos.de/en/technology/technological-background/bacteriophage-biology.html>.
- De Vos D., Verbeken G., Rose T., Jennes S., Pimay J.-P.: Bacteriophages for treatment of severe infections: A 'new' option for the future? *EWMA Journal* 2012, 12(2): 23–28.
- <http://www.ampliphbio.com/> (stan: marzec 2014).
- Merabishvili M., Pirnay J.P., Verbeken G., Chanishvili N., Tediashvili M., Lashkhi N., Glonti T., Krylov V., Mast J., Van Parys L., Lavigne R., Volckaert G., Mattheus W., Verween G., De Corte P., Rose T., Jennes S., Zizi M., De Vos D., Vanechoutte M.: Quality-controlled small-scale production of a well-defined bacteriophage cocktail for use in human clinical trials. *PLoS One* 2009, 4(3): e4944. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2654153/>.
- Pirnay J.P., Verbeken G., Rose T., Jennes S., Zizi M., Huys I., Lavigne R., Merabishvili M., Vanechoutte M., Buckling A., De Vos D.: Introducing yesterday's phage therapy in tomorrow's medicine. *Future Virology* 2012, 7(4): 379–90. <http://www.futuremedicine.com/doi/full/10.2217/fvl.12.24>.
- <http://www.intralytix.com/> (stan: marzec 2014).
- <http://www.proteonpharma.com/pl/> (stan: marzec 2014).
- Loc Carrillo C., Atterbury R.J., el-Shibiny A., Connerton P.L., Dillon E., Scott A., Connerton I.F.: Bacteriophage therapy to reduce *Campylobacter jejuni* colonization of broiler chickens. *App. Environ. Mikrob.* 2005, 71(11): 6554–6563.
- Dawgul M., Kamysz W.: Naturalne antybiotyki peptydowe. *Laboratorium* 2009, 10: 12–16.
- Kamysz W.: Projektowanie, synteza i badanie peptydów przeciwdrobnoustrojowych. Rozprawa habilitacyjna. 2007, AM w Gdańsku. Wydział Farmaceutyczny. Katedra i Zakład Chemii Nieorganicznej.
- Wessely-Szponder J., Bobowiec R.: Neutrofilowe obronne białka i peptydy w leczeniu zwierząt i ludzi. *Życie Weterynaryjne* 2011, 86(4): 276–281.
- Witkowska D., Bartyś A., Gamian A.: Defensyny i katelicyny jako naturalne antybiotyki peptydowe. *Postępy Hig. Med. Dośw.* (on-line) 2008, 62: 694–707.
- Niedźwiedzka-Rystwej P., Mękal A., Deptuła W.: Peptydy przeciwdrobnoustrojowe – ważny element odporności naturalnej, *Alergia Astma Immunologia* 2010, 15(1): 35–41.
- <http://www.demegen.com> (stan: marzec 2014).
- <http://clinicaltrials.gov/show/NCT00563433>: MSI-78 topical cream vs. oral ofloxacin in the treatment of infected diabetic ulcers.
- Barańska-Rybak W., Szultka L., Dawgul M., Nowicki R., Roszkiewicz J., Kamysz W.: Potencjalne zastosowanie peptydów przeciwdrobnoustrojowych w leczeniu AZS. *Przegląd Dermatologiczny* 2009, 2 (abstrakt).
- www.elusys.com (stan: marzec 2014).
- Migone T.S., Subramanian G.M., Zhong J., Healey L.M., Corey A., Devalaraja M., Lo L., Ullrich S. et al: Raxibacumab for the treatment of inhalational anthrax. *NEJM* 2009, 361(2): 135–144.
- www.pharmathene.com (stan: marzec 2014).
- Lowy I., Molrine D.C., Leav B.A., Blair B.M., Baxter R., Gerding D.N., Nichol G., Thomas W.D., Leney M., Sloan S., Hay C.A., Ambrosino D.M.: Treatment with monoclonal antibodies against *Clostridium difficile* toxins. *NEJM* 2010, 362: 197–205.
- Bitzan M., Poole R., Mehran M., Sicard E., Brockus C., Thuning-Roberson C., Riviere M.: Safety and pharmacokinetics of chimeric anti-Shiga toxin 1 and anti-Shiga toxin 2 monoclonal antibodies in healthy volunteers. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2009, 53: 3081–3087.
- Lopez E.L., Contrini M.M., Glatstein E., Gonzalez Ayala S., Santoro R., Allende D., Ezcurra G., Teplitz E., Koyama T., Matsumoto Y., Sato H., Sakai K., Hoshida S., Komoriya K., Morita T., Harning R., Brookman S.: Safety and pharmacokinetics of urtoxazumab, a humanized monoclonal antibody, against Shiga-like toxin 2 in healthy adults and in pediatric patients infected with Shiga-like toxin producing *Escherichia coli*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2010, 54: 239–243.
- <http://www.immunsystem.com> (stan: marzec 2014).
- www.kalobios.com (stan: marzec 2014).
- Lazar H., Horn M.P., Zuercher A.W., Imbode, M.A., Durrer P., Seiberling M., Pokorny R., Hammer C., Lang A.B.: Pharmacokinetics and safety profile of the human anti *P. aeruginosa* serotype O11 IgM monoclonal antibody KBPA-101 in healthy volunteers. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2009, 53: 3442–3446.

37. Weisman L.E., Thackray H.M., Garcia-Prats J.A., Neshin M., Schneider J.H., Fretz J., Kokai-Kun J.F., Mond J.J., Kramer W.G., Fischer G.W.: Phase 1/2 doubleblind, placebo-controlled, dose escalation, safety, and pharmacokinetic study of pagibaximab (BSYX-A110), an antistaphylococcal monoclonal antibody for the prevention of staphylococcal bloodstream infections, in very-low-birth-weight neonates. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2009, 53: 2879–2886.
38. Futoma-Kołoch B., Bugla-Płoskońska G.: Rodzaje szczepionek przeciwbakteryjnych. *Postepy Farmacji* 2012, 3–4: 10–13.
39. Gerdes K., Ingmar H.: Killing the survivors. *Nature* 2013, 503: 347–349.
40. Conlon B.P., Nakayasu E.S., Fleck L.E., LaFleur M.D., Izabella V.M., Coleman K., Leonard S.N., Smith R.D., Adkins J.N., Lewis K.: Activated ClpP kills persisters and eradicates a chronic biofilm infection. *Nature* 2013, 503: 365–370.

Farmaceuta kliniczny – odpowiedź na zmieniające się potrzeby społeczne

Anna Piecuch, Małgorzata Kozłowska-Wojciechowska, Edyta Jaszewska, Magdalena Makarewicz-Wujec

Adres do korespondencji: Anna Piecuch, Zakład Farmacji Klinicznej i Opieki Farmaceutycznej, Warszawski Uniwersytet Medyczny, ul. Banacha 1, 02-097 Warszawa, e-mail: anna.piecuch@wum.edu.pl

Wstęp

Zmieniające się potrzeby społeczne powodują, że przed farmaceutami stawiane są nowe wyzwania, co wymusza konieczność ich specjalizowania się w kierunku klinicznym [1]. Cechą wspólną łączącą różne definicje farmaceuty klinicznego jest to, że pojęcie farmaceuty klinicznego nie jest tożsame z farmaceutą szpitalnym, a farmacja kliniczna przenosi akcent z leku na indywidualnego pacjenta i może być praktykowana również w aptece ogólnodostępnej [2,3]. W dziedzinę farmacji klinicznej wpisuje się koncepcja opieki farmaceutycznej [4]. W tym miejscu należy zaznaczyć, że farmacja kliniczna opisuje raczej wymaganą wiedzę, umiejętności oraz zespół czynności pozostających w kompetencjach farmaceuty klinicznego, a ukierunkowanych na konkretnego pacjenta, natomiast opieka farmaceutyczna jest jednym z elementów farmacji klinicznej, akcentującym wartości i etyczne powinności osoby ją sprawującej [4]. Związek między farmacją, farmacją kliniczną i opieką farmaceutyczną ilustruje **rycina 1**. Obowiązujący w Polsce program specjalizacji w farmacji klinicznej został opracowany przez zespół ekspertów i zatwierdzony przez ministra zdrowia [5, 6]. Obecnie tylko dwie polskie jednostki szkolą farmaceutów w zakresie farmacji klinicznej oraz nie ma konsultanta krajowego w tej dziedzinie farmacji [7, 8].

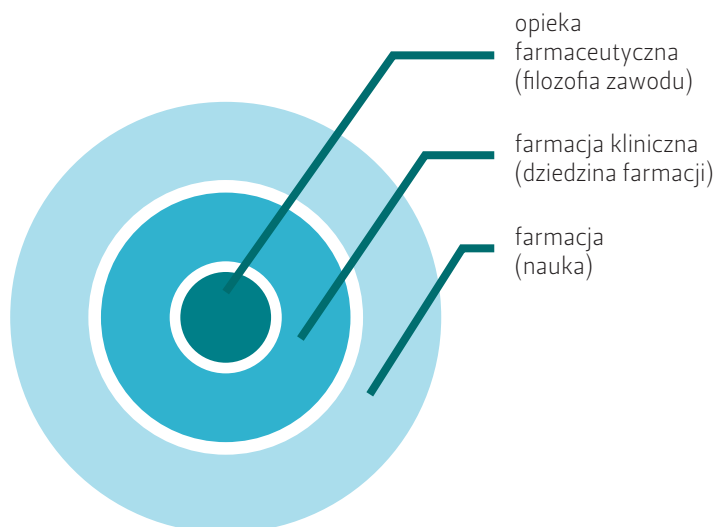
Farmacja kliniczna – definicja

Naczelna Izba Aptekarska i Polskie Towarzystwo Farmaceutyczne definiują farmację kliniczną jako „ukierunkowane nauczanie studentów farmacji oraz wykonywanie zawodu farmaceuty na bezpieczne i właściwe stosowanie produktu leczniczego u chorego, a tym samym położenie głównego nacisku na

Clinical pharmacist – a response to changing social need · Changing social needs throughout the world enforce pharmacist role orientation onto clinical aspects. The paper makes mention of the most commonly cited definitions of clinical pharmacy, defines the relation between pharmacy, clinical pharmacy and pharmaceutical care, as well as characterises the profile of a clinical pharmacist. In Poland clinical pharmacists can currently realize themselves basically only through pharmaceutical care, or possibly through the participation in clinical study monitoring. Pharmaceutical studies are still oriented on basic sciences, mostly chemistry, and further on a drug, and not on a patient himself. Postgraduate education is also insufficient to engage a pharmacist in care over patients, to develop interprofessional cooperation skills and form necessary clinical judgement.

Keywords: pharmacists, clinical pharmacy, professional role, pharmaceutical care.

© Farm Pol, 2014, 70(7): 395–399



Rycina 1. Związek między farmacją, farmacją kliniczną i opieką farmaceutyczną

znaczenie produktu leczniczego dla chorego w całej złożoności tego zagadnienia, obejmującego drogę podania, postać i formulację produktu leczniczego, dawkowanie, interakcje z innymi produktami leczniczymi, pożywieniem i testami diagnostycznymi” [9]. Na świecie pojęcie to jest różnie definiowane i interpretowane. Najczęściej cytowana jest definicja Amerykańskiego Kolegium Farmacji Klinicznej (*American College of Clinical Pharmacy, ACCP*). ACCP definiuje farmację kliniczną jako „obszar farmacji obejmujący wiedzę naukową i praktykę racjonalnego stosowania leków” [10]. W rozszerzonej definicji ACCP wizja farmacji klinicznej jest doprecyzowana i obejmuje trzy części: dziedzinę farmacji klinicznej, sylwetkę farmaceuty klinicznego oraz określenie jego roli w systemie ochrony zdrowia. Według ACCP farmacja kliniczna jest dziedziną farmacji, w której farmaceuci sprawują opiekę nad pacjentami poprzez optymalizację farmakoterapii oraz promocję zdrowia, zdrowego trybu życia i zapobieganie chorobom. W koncepcji farmacji klinicznej zawiera się filozofia opieki farmaceutycznej, która akcentuje podmiotowość pacjenta. Praktykowanie farmacji klinicznej możliwe jest w dowolnym miejscu (zarówno w szpitalu, jak i aptece ogólnodostępnej) i łączy paradygmat opiekuńczy ze specjalistyczną wiedzą farmakologiczną, doświadczeniem praktycznym oraz eksperckim osądem dla zapewnienia optymalnych wyników klinicznych danego pacjenta. Jako dyscyplina naukowa farmacja kliniczna ma obowiązek wносить wkład w odkrywanie nowej wiedzy, która służy poprawie zdrowia i jakości życia [10].

Farmacja kliniczna zdefiniowana przez Stowarzyszenie Farmaceutów Szpitalnych Australii (*The Society of Hospital Pharmacists of Australia, SHPA*) opisuje wszechstronne czynności farmaceutów sprawowane względem indywidualnego pacjenta lub grupy pacjentów w celu zminimalizowania ryzyka związanego ze stosowaniem leków oraz optymalizacji farmakoterapii [11]. Czynności te sprawowane są przez zespół farmaceutów, wspierany przez techników i asystentów, we współpracy z pacjentami i innymi specjalistami, którzy się nimi opiekują, jednak nie muszą być ograniczone do środowiska szpitalnego. Farmacja kliniczna w Australii obejmuje czynności takie, jak: dobór farmakoterapii, ocenę aktualnej farmakoterapii, kliniczny przegląd leków, monitorowanie farmakoterapii oraz postępowanie w przypadku wystąpienia niepożądanych działań, współuczestniczenie w kształtowaniu planu lekowego dla danego pacjenta, udzielanie informacji o lekach, ułatwianie zachowania ciągłości farmakoterapii przy wypisie pacjenta ze szpitala albo przenoszeniu go między oddziałami, udział w interdyscyplinarnych spotkaniach oraz obchodach szpitalnych, szkolenia i edukacje, badania

naukowe, czynności mające na celu poprawę jakości oraz ocenę merytoryczną [11].

Z perspektywy europejskiej najważniejsza jest definicja farmacji klinicznej zaproponowana przez Europejskie Stowarzyszenie Farmacji Klinicznej (*European Society of Clinical Pharmacy, ESCP*). Według ESCP farmacja kliniczna „opisuje czynności i usługi farmaceuty klinicznego mające na celu rozwój i promocję racjonalnego oraz właściwego stosowania produktów leczniczych i wyrobów medycznych” [12]. Osiągnięcie tych celów jest możliwe poprzez dążenie do maksymalizacji efektów klinicznych leków przy minimalizowaniu ryzyka zdarzeń niepożądanych oraz dążeniu do jak najkorzystniejszego bilansu kosztów i korzyści. Według ESCP tradycyjna farmacja jest nauką na temat składu i właściwości chemicznych leków, ich syntezy i wytwarzania, natomiast farmacja kliniczna jest dziedziną bardziej zorientowaną na potrzeby leków pacjentów, drogi podania i sposoby stosowania leków oraz ich działanie na organizm pacjenta. Uwaga przeniesiona jest z leku na indywidualnego pacjenta albo grupę pacjentów przyjmujących dany lek [12].

Według Towarzystwa Farmacji Klinicznej Zjednoczonego Królestwa (*United Kingdom Clinical Pharmacy Association, UKCPA*) farmacja kliniczna stała się pojęciem stosowanym powszechnie do opisu zespołu kompetencji (wiedzy, umiejętności oraz postaw) niezbędnych, aby farmaceuta mógł wnieść istotny wkład w opiekę nad pacjentem [13, 14]. W rozumieniu UKCPA opieka farmaceutyczna stanowi praktyczne wykorzystanie farmacji klinicznej na rzecz osiągnięcia zamierzonych wyników klinicznych u indywidualnego pacjenta.

Farmaceuta kliniczny – sylwetka

W kontekście definicji przyjętej przez ACCP zwraca uwagę fakt, że farmaceuta kliniczny przede wszystkim sprawuje opiekę nad pacjentem, a nie tylko świadczy usługi kliniczne [10]. W realiach amerykańskich farmaceuci kliniczni rutynowo dokonują przeglądu i oceny farmakoterapii oraz udzielają rekomendacji zarówno pacjentom, jak i innym specjalistom ochrony zdrowia [10]. Pełnienie roli farmaceuty klinicznego w takim rozumieniu jest możliwe jedynie pod warunkiem posiadania biegłej wiedzy i umiejętności klinicznych zdobytych w toku doświadczenia praktycznego z szerokim zakresem terapii oraz problemów lekowych [15].

ACCP wymienia szczegółowo najważniejsze kompetencje, jakimi powinien charakteryzować się współczesny farmaceuta kliniczny. Wśród nich za najważniejsze przyjmuje się [15]:

a) osąd kliniczny – niezbędny do oceny farmakoterapii pacjenta, rozwiązywania ewentualnych

- problemów klinicznych oraz podejmowania decyzji terapeutycznych w zakresie uprawnień zawodowych;
- b) komunikowanie się i edukacja – umiejętność skutecznego przekazania pacjentowi lub lekarzowi kwestii kluczowych dla optymalizacji farmakoterapii;
 - c) ocena i zarządzanie informacją medyczną – umiejętność definiowania trafnych pytań klinicznych, odwoływania się do różnych źródeł informacji oraz identyfikowania sytuacji, które wymagają dodatkowych informacji lub wykraczają poza zakres kompetencji farmaceuty klinicznego;
 - d) zarządzanie grupami pacjentów – farmaceuci kliniczni mogą być zaangażowani w działania mające na celu optymalizację opieki nad grupami pacjentów;
 - e) wiedza kliniczna – farmaceuta kliniczny musi być na bieżąco z najnowszą wiedzą medyczną, a także z informacjami klinicznymi dotyczącymi danego pacjenta. Powinien posiadać pewną bazę wiedzy klinicznej, ukierunkowanej na jednostki chorobowe, umiejętność interpretowania wyników badań laboratoryjnych i testów diagnostycznych oraz szeroką wiedzę na temat farmakoterapii wielu stanów chorobowych.

Światowa Organizacja Zdrowia (*World Health Organization, WHO*) oraz Międzynarodowa Federacja Farmaceutyczna (*International Pharmaceutical Federation, FIP*) wymieniają konieczność posiadania przez farmaceutę klinicznego wiedzy fachowej w zakresie dobrego rozumienia procesów chorobowych i ich leczenia oraz szerokiej znajomości produktów leczniczych [3]. Dodatkowo podkreślony jest wymóg mocnych umiejętności komunikacyjnych oraz solidnej znajomości terminologii medycznej, umiejętność monitorowania farmakoterapii, udzielania informacji o lekach, planowania leczenia oraz zdolności do oceny i interpretowania wyników badań fizykalnych i laboratoryjnych. Szczególną umiejętnością farmaceutów klinicznych jest monitorowanie leków oraz indywidualizacja farmakoterapii poprzez dostosowywanie dawki leku w oparciu o znajomość jego farmakokinetyki [3].

Zasadnicza różnica pomiędzy farmaceutą klinicznym w USA i w Europie polega na tym, że w USA nacisk jest postawiony na paradygmat opiekuńczy oraz przejęcie współodpowiedzialności za wyniki kliniczne pacjenta, a podstawowe usługi kliniczne (rekommendacje i interwencje) świadczone są rutynowo [10]. Tymczasem kompetencje europejskiego farmaceuty klinicznego ciągle jeszcze są bardziej techniczne i ukierunkowane na lek, a obejmują przede wszystkim sporządzanie i przygotowywanie leków, ich

wydawanie i podawanie, konsultowanie i udzielanie wiarygodnych informacji o lekach, uczestniczenie w badaniach naukowych nad lekami i ich stosowaniem oraz w badaniach klinicznych, monitorowanie farmakoterapii i jej ocenę, w tym ocenę ekonomiczną [12].

Polskie uwarunkowania

Program specjalizacji w farmacji klinicznej definiuje szereg czynności, jakie może wykonywać farmaceuta po ukończeniu specjalizacji z farmacji klinicznej [5]. Zgodnie z założeniami programu specjalizacji, farmaceuta z tą specjalizacją ma kwalifikacje do samodzielnego rozwiązywania problemów lekowych, sprawowania nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii, monitorowania działań niepożądanych i informowania o nich organów nadzoru, konsultowania, nadzorowania i modyfikowania terapii, współpracy z lekarzami i personelem pielęgniarskim nad wyborem optymalnej farmakoterapii, udziału w badaniach klinicznych, oceny merytorycznej recept oraz indywidualnych kart zleceń, prowadzenia polityki prozdrowotnej, a także kształcenia specjalistów z farmacji klinicznej.

W polskich szpitalach nie ma obecnie miejsc pracy dla farmaceutów klinicznych, a farmaceuci pracujący w aptekach szpitalnych nie uczestniczą w bezpośredniej opiece nad indywidualnym pacjentem. Farmaceuci mogą być zaangażowani w monitorowanie badań klinicznych. W aptece ogólnodostępnej farmaceuta kliniczny może realizować swoje zadania przede wszystkim poprzez sprawowanie opieki farmaceutycznej, jednak usługa ta ciągle nie jest rozpowszechniona w praktyce. Mimo widocznych ograniczeń, przyszłych farmaceutów klinicznych należy kształcić tak, aby byli oni zdolni wnieść istotny wkład w opiekę nad indywidualnym pacjentem na oddziale szpitalnym. Dogłębne przygotowanie merytoryczne w zakresie aspektów klinicznych może być wykorzystane również w aptekach ogólnodostępnych przy sprawowaniu opieki farmaceutycznej.

Obecnie studia farmaceutyczne w Polsce ciągle są ukierunkowane na nauki podstawowe, przede wszystkim chemię i w dalszej kolejności na lek, a nie na samego pacjenta [16]. Zakres przedmiotów klinicznych i ich wymiar godzinowy są niewystarczające, przez co program studiów nie przygotowuje studentów do przyszłej pracy w dziedzinie farmacji klinicznej [17]. W toku kształcenia ustawicznego farmaceuci mają szansę dalszego pogłębiania wiedzy w aspektach klinicznych, jednak kursy podyplomowe nie są usystematyzowane i nie muszą odpowiadać specyficznym potrzebom

farmaceutów klinicznych. Szansą wydaje się kształcenie specjalizacyjne, ale jak do tej pory tylko dwie jednostki w Polsce kształcą farmaceutów w tym zakresie. Niestety, szkolenie specjalizacyjne obejmuje jedynie 250 godzin, z czego zaledwie 37 godzin przeznaczonych jest na staż na oddziale klinicznym (w aż 9 różnych dyscyplinach, średnio po ok. 4 godziny w każdej) [5]. Farmaceuta kliniczny musi być bezpośrednio zaangażowany w opiekę nad pacjentem oraz świadczyć kompleksowe, pogłębione usługi kliniczne [15]. Tak mały wymiar godzinowy jest niewystarczający, aby farmaceuta mógł być zaangażowany w opiekę nad pacjentem, do ukształtowania się umiejętności współpracy międzyzawodowej oraz wykształcenia niezbędnego osądu klinicznego. Dla porównania, w USA staż zawodowy w zakresie farmacji klinicznej trwa 1–2 lata i jest obecnie poprzedzony co najmniej dwuletnimi studiami obejmującymi przedmioty o treściach podstawowych oraz co najmniej czteroletnimi studiami farmaceutycznymi mocno ukierunkowanymi na aspekty kliniczne [18, 19]. W tradycyjnym modelu europejskim pierwsze trzy lata studiów farmaceutycznych poświęcone są przedmiotom ogólnym, a kolejne dwa lata przedmiotom klinicznym. Wielka Brytania wyłamuje się z tego modelu i w latach 1–4 przedmioty ogólne i teoretyczne przeplatają się z praktycznymi i klinicznymi [20]. Po ukończeniu studiów farmaceutycznych brytyjscy studenci mogą specjalizować się w farmacji klinicznej w czasie trwających co najmniej rok stacjonarnych studiów podyplomowych (w pełnym wymiarze godzinowym).

Polscy farmaceuci, którzy chcą aktywnie uczestniczyć w opiece nad pacjentem, są zmuszeni we własnym zakresie zdobywać doświadczenie oraz rozwijać umiejętności i wiedzę niezbędne do praktykowania farmacji klinicznej. Tymczasem, aby farmaceuci kliniczni zostali zaakceptowani w środowisku medycznym jako pełnoprawni i merytoryczni członkowie zespołów opiekujących się pacjentem, muszą mieć wiedzę i umiejętności na najwyższym poziomie. Zwiększenie klinicznej roli farmaceutów w systemie opieki zdrowotnej wiąże się z koniecznością przezwyciężenia wielu barier – począwszy od ograniczeń formalnych (farmaceuci nie mają uprawnień do uzyskiwania informacji medycznych na temat pacjentów, a obowiązujące regulacje prawne degradują rolę farmaceuty do technicznych aspektów, takich jak poprawność wystawienia recepty pod względem formalnym), poprzez uprzedzenia lekarzy i innych specjalistów opiekujących się pacjentem, którzy mogą nie dostrzegać potencjalnych korzyści ze współpracy, a nawet odbierać rozszerzenie kwalifikacji farmaceuty jako nieuprawnione wkraczanie w obszar ich kompetencji. W polskich szpitalach nie

ma obecnie miejsc pracy dla farmaceutów klinicznych, a nawet w aptekach ogólnodostępnych opieka farmaceutyczna, która wpisuje się w dziedzinę farmacji klinicznej, jest nierozpowszechniona. Wydaje się, że aby przezwyciężyć te trudności, konieczne jest dokładne zdefiniowanie roli farmaceuty klinicznego, która odpowiadałaby lokalnym potrzebom. Aby przekonać środowisko medyczne o tym, że włączenie farmaceuty klinicznego do merytorycznej opieki nad pacjentem jest korzystne, nieodzowne są badania naukowe, które to potwierdzą i ukażą wymierne korzyści z takiej współpracy. Polskim farmaceutom brakuje autorytetu w udzielaniu rekomendacji lekowych, co wynika z ograniczonego przygotowania merytorycznego oraz braku doświadczenia praktycznego. Przy tym ograniczeni są oni uwarunkowaniami formalnymi oraz obciążeni dodatkowymi obowiązkami, co może utrudniać aktywne włączenie się w opiekę nad pacjentem.

Źródło finansowania

Artykuł napisano w ramach projektu badawczego realizowanego w latach 2012–2014, finansowanego ze środków dotacji statutowej uzyskanej przez Wydział Farmaceutyczny Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego (nr grantu: FW25A/PM31D/12).

Otrzymano: 2014.06.10 · Zaakceptowano: 2014.06.16

Piśmiennictwo

1. WHO/FIP. Developing pharmacy practice. A focus on patient care. Handbook – 2006 edition. Geneva, 21 November 2006.
2. Franklin B.D., van Mil J.W.: Defining clinical pharmacy and pharmaceutical care. *Pharm World Sci.* 2005, 27(3): 137.
3. WHO/FIP. Developing pharmacy practice: A focus on patient care, Geneva 2006.
4. Hepler CD.: Clinical pharmacy, pharmaceutical care and the quality of drug therapy. *Pharmacotherapy* 2004, 24(11): 1491–8.
5. Szymura-Oleksiak J., Wiela-Hojeńska A., Fedorowicz O., Grzesko-wiak E.: Program specjalizacji w farmacji klinicznej. Program dla farmaceutów. Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego, Warszawa 2011. http://www.cmkp.edu.pl/wp-content/uploads/2013/07/FARMACJA_KLINICZNA_2011.pdf (stan z 04.09.2013).
6. Art. 4 Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 15 maja 2003 r. W sprawie specjalizacji oraz uzyskiwania tytułu specjalisty przez farmaceutów. (Dz.U.03.101.941, zmiana Dz.U.07.71.480 z dnia 30 października 2007 r.). <http://www.mz.gov.pl/wwwmz/index?mr=m1111111&ms=&ml=pl&mi=7&mx=0&mt=&my=0&ma=01409>
7. Komunikat Ministra Zdrowia w sprawie wykazu jednostek szkolących uprawnionych do prowadzenia specjalizacji dla farmaceutów (stan z 15.11.2012 r.) http://www.mz.gov.pl/wwwfiles/ma_struktura/docs/nauk_wykazjedn_201211161456.pdf
8. Ministerstwo Zdrowia. Departament Nauki i Szkolnictwa Wyższego. Konsultanci Krajowi – Wykaz. Warszawa, Sierpień 2013. http://www.mz.gov.pl/wwwfiles/wwwfiles/ma_struktura/docs/wykaz_kkraj_sierpien_2013.pdf (stan z 4.09.2013).
9. NIA/PTFarm. Strategia wdrażania opieki farmaceutycznej w Polsce. Biuletyn Naczelnej Rady Aptekarskiej 2007, 4(17): 1–12. Dostęp online: http://www.nia.org.pl/dat/magazyn/BiuletynNRA_IV17.pdf (stan z 21.08.2011).
10. ACCP. The Definition of Clinical Pharmacy. *Pharmacotherapy* 2008, 28(6): 816–817.

11. The Society of Hospital Pharmacists of Australia. SHPA Standards of Practice for Clinical Pharmacy Services. *J Pharm Pract Res.* 2013, 43(2), Suppl.
12. ESCP. What is clinical pharmacy? http://www.escpweb.org/cms/Clinical_pharmacy (stan z 4.09.2013).
13. UKCPA. Statement on pharmaceutical care, 1996. <http://www.ukcpa.net/wp-content/uploads/2012/03/Statement-on-Pharmaceutical-Care-1996-NEW.pdf> (stan z 4.09.2013).
14. UKCPA. Constitution of the United Kingdom Clinical Pharmacy Association. <http://www.ukcpa.net/constitution> (stan z 4.09.2013).
15. ACCP. Clinical Pharmacist Competencies. *Pharmacotherapy* 2008, 28(6): 806–815.
16. Załącznik nr 3 „Standardy kształcenia dla kierunku studiów: Farmacja. Jednolite studia magisterskie” do Rozporządzenia Ministra Nauki i Szkolnictwa Wyższego z dnia 9 maja 2012 r. W sprawie standardów kształcenia dla kierunków studiów: lekarskiego, lekarsko-dentystycznego, farmacji, pielęgniarstwa i położnictwa (Dz.U. z 2012 nr 164, poz. 631).
17. Piecuch A., Makowska J., Sarnocińska J., Kozłowska-Wojciechowska M.: Socjalizacja studentów farmacji WUM do roli zawodowej aptekarza. *Farm Pol.* 2013;69(3):154–158.
18. ASHP / ACCP. ASHP-ACCP Supplemental Standard and Learning Objectives for Specialized Residency Training in Pharmacotherapy Practice. *Pharmacotherapy* 1996, 16(1): 112–122.
19. ACPE. Accreditation standards and guidelines for the professional program in pharmacy leading to the doctor of pharmacy degree. Version 2.0. 2011. <https://www.acpe-accredit.org/pdf/FinalS2007Guidelines2.0.pdf> (stan z 5.09.2013).
20. Sosabowski MH, Gard PR. Pharmacy Education in the United Kingdom. *Am J Pharm Educ.* 2008, 72(6): 130.

Przegląd wybranych zastosowań poloksameru 407 w technologii farmaceutycznej i medycynie

Tomasz Osmałek, Anna Froelich, Marcin Kapela

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

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

Application of poloxamer 407 in pharmaceutical technology and medicine – a review

Poloxamers constitute a group of over 30 synthetic copolymers built of a hydrophobic polyoxypropylene block flanked by two polyoxyethylene blocks. According to the unique physicochemical properties, biocompatibility and low production costs, poloxamers have found various applications in the technology of pharmaceuticals and personal care products. In our previous work we have described the chemical structure of poloxamers, their classification and basic properties. We have also presented a more detailed characteristics of poloxamer 407 (P407), including its particular role as a pharmaceutical excipient. In the present paper we have prepared the review of various pharmaceutical dosage forms containing P407 administered as injections or applied *via* oral, ophthalmic, nasal, dermal, vaginal, rectal and inhalatory route. Moreover, we have focused on its application as a carrier for cell seeding in tissue engineering and a component of preparations used for accelerated wound healing.

Keywords: poloxamer 407, block copolymers, drug delivery systems, biomedical materials, wound healing.

© Farm Pol, 2014, 70(7): 400–410

Wstęp

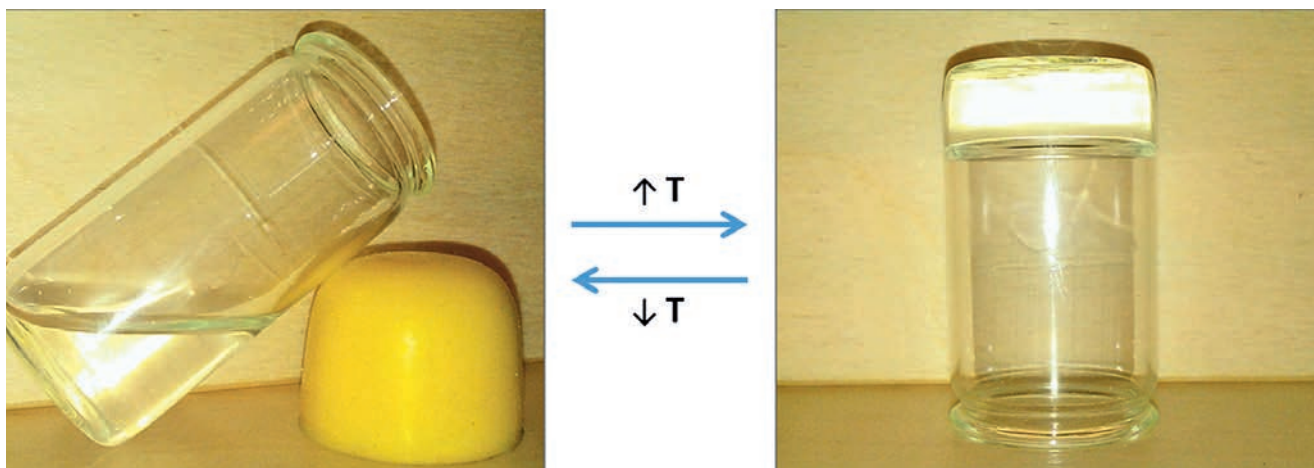
Biokompatybilność oraz brak toksyczności to dwie podstawowe właściwości, które muszą spełniać polimery wykorzystywane w lecznictwie. Dzięki nieograniczonym możliwościom, jakie stwarza współczesna synteza, liczba i różnorodność materiałów polimerowych o potencjalnych zastosowaniach biomedycznych jest systematycznie powiększana [1]. Obecnie trudno wyobrazić sobie farmację i medycynę bez polimerów naturalnych i syntetycznych. Pierwsze informacje na temat unikalnych właściwości poloksamerów pojawiły się w latach 50. ubiegłego stulecia i dotyczyły niejonowych kopolimerów blokowych. Są one

zbudowane z położonych centralnie, hydrofobowych bloków tlenu propylenu (*propylene oxide*, PO) oraz bocznych, hydrofilowych łańcuchów tlenu etylenu (*ethylene oxide*, EO), w układzie EO_x-PO_y-EO_x [2]. Najbardziej znanym i najczęściej stosowanym przedstawicielem tej grupy jest poloksamer 407. W technologii farmaceutycznej może on pełnić rolę solubilizatora dla trudno rozpuszczalnych substancji leczniczych, jak również zwiększać ich stabilność. W zależności od stężenia wpływa również na właściwości mukoadhezyjne preparatów półstałych oraz szybkość uwalniania leków. Należy jednocześnie zauważyć, że obszar potencjalnych zastosowań poloksameru 407 obejmuje nowatorskie kierunki badań, takie jak medycyna regeneracyjna lub inżynieria tkankowa.

Poloksamer 407 jako składnik wybranych postaci leku

Iniekcje

Jedną z najczęściej wykorzystywanych właściwości poloksameru 407 jest zjawisko odwrotnego żelowania termicznego. W niższych temperaturach tworzy on układy płynne, które podczas ogrzewania ulegają przemianie fazowej do formy półstałej – hydrożelu (**rycina 1**). Jest to proces całkowicie odwracalny, przy czym temperatura przejścia zależy przede wszystkim od stężenia P407, jak również obecności substancji leczniczej (*Active Pharmaceutical Ingredient*, API) lub składników pomocniczych. Dzięki tej unikalnej właściwości P407 jest wykorzystywany jako składnik iniekcji formujących *in situ*. Bezpośrednio po wstrzyknięciu preparat żeluje, a dyfuzja leku zostaje zahamowana, dzięki czemu uwalnianie zachodzi w sposób przedłużony. Należy jednocześnie zauważyć, że P407 jest dobrze tolerowany, nie wywołuje stanów zapalnych, nie



Rycina 1. Odwrotne żelowanie termiczne roztworu wodnego poloksameru 407 (T. Osmalek)

indukuje odpowiedzi immunologicznej. Roztwory P407 są badane między innymi jako nośniki dla leków o działaniu znieczulającym i przeciwbólowym. Chen i wsp. wykorzystali kwas (D,L)-polimlekowy do otrzymania mikrosfer zawierających lidokainę. Dzięki zastosowaniu 25% roztworu P407 jako podłoża efekt znieczulenia po aplikacji podskórnej utrzymywał się przez około 8 godzin. Dla porównania, po wprowadzeniu zawiesiny mikrosfer w fizjologicznym roztworze soli zanikał już po 5 godzinach. Z kolei czas działania wodnego roztworu lidokainy wynosił zaledwie 2 godziny. Roztwory P407 były również badane jako nośniki API stosowanych w znieczuleniu zewnątrzoponowym [3]. Paavola i wsp. opracowali iniekcje zawierające ibuprofen sodu (Ibu-Na) inkorporowany w liposomach. Testy uwalniania z wykorzystaniem membrany Spectrapore® wykazały, że po 24 godzinach roztwór wodny uwolnił ponad 90% leku, podczas gdy żel liposomalny 40% [4].

Termowrażliwe roztwory P407 znalazły również zastosowanie jako podłoża dla leków przeciwnowotworowych. Amiji i wsp. wykazali, że wstrzykując zawiesinę paklitakselu w 20% P407 do czerniaka wyindukowanego u myszy, doprowadzili do wyraźnego spowolnienia rozwoju nowotworu [5]. Z kolei Wang i wsp. badali skuteczność przeciwnowotworową iniekcji zawierających wektory adenowirusowe. Autorzy zwrócili uwagę na fakt, że dzięki zastosowaniu formacji żelujących *in situ* toksyczność względem zdrowych tkanek otaczających nowotwór była dwukrotnie mniejsza niż po wstrzyknięciu roztworu niezawierającego polimeru [6]. Roztwory P407 są również analizowane jako nośniki dla peptydów oraz białek. Wynika to z faktu, że wykazują działanie stabilizujące i nawet przy wysokich stężeniach polimeru zachowana zostaje struktura trzeciorzędowa białek [7, 8]. Na uwagę zasługują wyniki przedstawione przez Radivojśa i wsp. Autorzy badali iniekcje przeznaczone do podskórnej

aplikacji heparyny. Jako podłoże zastosowali mieszaninę poloksamerów 407 i 188 z HPMC. Efekt przedłużonego uwalniania uzyskano dzięki skompleksowaniu heparyny z chitozanem. Testy *in vitro* wykazały, że po 18 dniach uwalniało się od 25 do 40% heparyny [9].

Formulacje stosowane w jamie ustnej

Zjawisko odwrotnego żelowania termicznego znalazło zastosowanie w leczeniu schorzeń jamy ustnej oraz przelyku [10]. Należy mieć na uwadze, że produkcja śliny oraz odruch przelknięcia skracają czas przebywania leku w miejscu aplikacji. Z tego względu skład podłoża musi warunkować odpowiednio silne właściwości adhezyjne oraz odporność mechaniczną. W tym celu często

Wykaz skrótów zastosowanych w pracy

API	– aktywna substancja farmaceutyczna (<i>active pharmaceutical ingredient</i>)
P407	– poloksamer 407
P188	– poloksamer 188
MC	– metylceluloza
CMC	– karboksymetyloceluloza
HPMC	– hydroksypropylometyloceluloza
Ibu-Na	– sól sodowa ibuprofenu
PBS	– zbuforowany roztwór soli fizjologicznej (<i>phosphate buffer saline</i>)
CP934P	– Carbopol 934P
5-ALA	– kwas 5-aminolewulinowy
DMI	– izosorbid dimetylu
OA	– kwas oleinowy
EPA	– kwas eikozapentaenowy
DHA	– kwas dokozaheksaenowy
ChNS	– choroba niedokrwienna serca
POChP	– przewlekła obturacyjna choroba płuc
MIC	– najmniejsze stężenie hamujące

dodaje się inne polimery, takie jak: karbopole, karboksymetylocelulozę (CMC), HPMC, metylocelulozę (MC) lub chitozan [11, 12]. Shin i wsp. badali właściwości hydrożelu zawierającego acetonid triamcynolonu o działaniu przeciwzapalnym i przeciwuczuleniowym. W celu zwiększenia bioadhezyjności zastosowali carbopol 934P. Deksydolan sodu posłużył jako promotor wchłaniania [13]. Formułacje żelujące w jamie ustnej można również wykorzystać do aplikacji związków o budowie peptydowej. Jak wynika z badań prowadzonych przez Morishita i wsp., uwalnianie i przenikanie insuliny przez błonę śluzową policzka może być modyfikowane poprzez zastosowanie kwasów tłuszczowych, takich jak: kwas oleinowy, eikozapentaenowy lub dokozaheksaenowy. Utworzone kompleksy wydłużały uwalnianie hormonu z żelu, co skutkowało długotrwałym obniżeniem stężenia cukru we krwi [14]. Formułacje żelujące *in situ* były również badane w odniesieniu do leczenia schorzeń przelyku, w tym stanów przednowotworowych. Bourre i wsp. analizowali możliwość leczenia przelyku Barretta metodą fotodynamiczną. Po aplikacji roztworu P407, zawierającego kwas 5-aminolewulinowy w stężeniu 40 mg/ml, wykazano, że maksymalne stężenie protoporfiryny IX w tkance występowało już po ok. 3 godzinach [15].

Jak wspomniano wcześniej, skład preparatów aplikowanych na błony śluzowe musi warunkować odpowiednią mukoadhezyjność. Celem prac prowadzonych przez Cafaggi i wsp. była charakterystyka matryc na bazie chitozanu oraz P407, zawierających chlorowoderek propranololu. Wykazano, że, niezależnie od rodzaju soli chitozanu, największą mukoadhezyję wykazywały formułacje zawierające 30% P407. Z kolei po zastosowaniu mleczanu chitozanu matryce charakteryzowała odpowiednia zdolność do pęcznienia w środowisku wodnym [12].

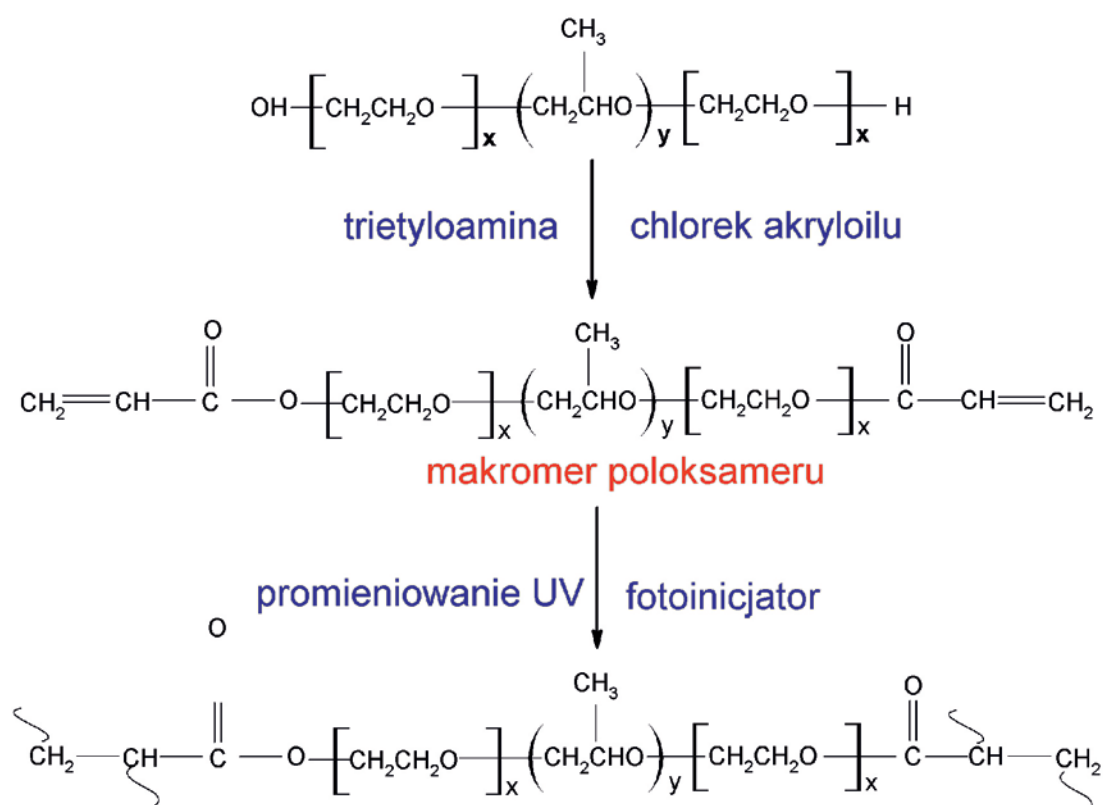
W przypadku formułacji stosowanych w jamie ustnej coraz większym zainteresowaniem cieszą się nanocząstki i mikrosfery. Lai i wsp. badali nanocząstki zawierające monooleinian glicerolu oraz P407 jako nośniki dla silnie hydrofobowej simwastatyny. Dostępność biologiczna leku w porównaniu ze zmikronizowanym proszkiem była 2,41 razy większa, przy jednoczesnym utrzymaniu się leku we krwi przez około 12 godzin [16]. Z kolei Monti i Albertini badali mikrosfery na bazie P407 i Gelucire®50/13 (polioksyetylenowane estry glicerolu i kwasu stearynowego) w podaniu dopoliczkowym atenololu. Należy zauważyć, że atenolol wykazuje znikomą zdolność do penetracji błon śluzowych. Badania *in vivo* wykazały jednak, że mikrosfery zapewniły lepszą biodostępność leku niż tradycyjne tabletki dostępne na rynku [17, 18].

Formułacje oczne

Ze względu na anatomię oka oraz mechanizmy obronne, takie jak: produkcja płynu łzowego, odruch mrugania lub obecność enzymów, skuteczność tradycyjnych preparatów aplikowanych na powierzchnię lub dospójwkowo jest często niewystarczająca do osiągnięcia efektu terapeutycznego. Rozcierczanie i wymywanie substancji aktywnej bezpośrednio po nałożeniu często uniemożliwiają osiągnięcie wymaganego stężenia. To z kolei stwarza konieczność zwiększania dawek lub częstszego stosowania preparatu. Zaletą roztworów P407 jest to, że po przekształceniu w żel są przezroczyste i nie upośledzają widzenia [19]. Należy jednak zauważyć, że uformowane hydrożele w krótkim czasie ulegają upłynnieniu. W celu zwiększenia czasu przebywania formułacji w miejscu podania można zastosować dodatek innych polimerów, takich jak: chitozan, metyloceluloza, HPMC lub CMC [20–22]. Skład formułacji należy dobrać tak, aby temperatura żelowania zawierała się w granicach 26–29°C. Wei i wsp. wykazali, że wzrost $T_{zol} \rightarrow T_{zel}$ można osiągnąć dzięki dodaniu poloksameru 188, posiadającego krótsze łańcuchy polimerowe. Ponadto, w porównaniu z czystym P407, mieszanina polimerów wykazywała kilkukrotnie silniejsze właściwości mukoadhezyjne [23]. Poloksamer 407 jest wykorzystywany również jako dodatek do złożonych preparatów do oczu zawierających liposomy lub nanoemulsje [24, 25]. Kwon i wsp. prowadzili badania, których celem było opracowanie stabilnej, formującej *in situ* soczewki polimerowej, na bazie poprzecznie usieciowanego P407. Zastosowanie fotoinicjatora aktywowanego światłem UV wydaje się jednak problematyczne, między innymi z tego względu, że reakcje rodnikowe towarzyszące powstawaniu wiązań poprzecznych mogą silnie podrażniać lub prowadzić do uszkodzenia powierzchni oka (**rycina 2**) [26].

Formułacje donosowe

Podobnie jak w przypadku formułacji stosowanych w jamie ustnej, w preparatach donosowych P407 pełni najczęściej rolę składnika wydłużającego czas kontaktu z błoną śluzową i poprawiającego wchłanianie leku. Ze względu na dobre ukrwienie oraz przepuszczalność śród błonka naczyń nosowych często zwraca się uwagę na możliwość podania tą drogą leków o działaniu ogólnoustrojowym [27, 28]. Majithija i wsp. opracowali aerozol donosowy z sumatryptanem, inhibitorem receptorów 5-HT_{1D}, wykorzystywanym w leczeniu napadów bólu migrenowego oraz klasterowego bólu głowy. Ze względu na towarzyszące tym schorzeniom dolegliwości ze strony przewodu pokarmowego preparat donosowy stanowi interesującą alternatywę



Rycina 2. Reakcja fotopolimeryzacji prowadząca do poprzecznego usieciowania łańcuchów P407 (modyf. [26])

dla podania *per os*. Wykazano, że dzięki takiemu rozwiązaniu znacznie szybciej osiągnięte jest stężenie terapeutyczne. Ponadto zastosowanie karbopolu zwiększyło właściwości mukoadhezyjne i wyraźnie wydłużyło czas działania aerozolu [29]. Chen i wsp. analizowali skuteczność mieszanin poloksamerów 407 oraz 188 w donosowym podaniu kurkuminy. Uzyskane formułacje zostały przebadane pod kątem właściwości mukoadhezyjnych, a także uwalniania leku w warunkach *in vitro* oraz *in vivo* na zwierzętach. Stwierdzono, że stężenie substancji czynnej w hipokampie, mózdzku i opuszcze mózgowej po podaniu donosowym było znacznie wyższe niż po iniekcji dożyłnej [30]. Z kolei Salama i wsp. wykorzystali fosfolipidy oraz mieszaninę poloksamerów 407 i 188 do otrzymania kubosomów o potencjalnym zastosowaniu w donosowym podaniu olanzapiny. Z badań *in vivo* przeprowadzonych na zwierzętach wynika, że zaproponowane rozwiązanie zapewniło biodostępność wyższą niż w przypadku leku inkorporowanego w klasycznych liposomach, bez obecności poloksamerów [31]. Saindane i wsp. opracowali preparat żelujący *in situ* zawierający nanozawiesinę karwedilolu. Związek ten charakteryzuje się niską biodostępnością po podaniu doustnym, co jest związane z silnie zaznaczonym efektem pierwszego przejścia. Dzięki zastosowaniu

formulacji donosowej uzyskano poprawę parametrów farmakokinetycznych. Stwierdzono również, że P407 stabilizował zawiesinę i hamował wzrost kryształów leku [32].

Formułacje do stosowania na skórę

Przegląd danych na temat nowych postaci przeznaczonych do podawania na skórę wskazuje na szerokie możliwości zastosowania P407. Formułacje o działaniu miejscowym są wykorzystywane między innymi w leczeniu ran i oparzeń (zagadnienie omówiono w paragrafie 3), chorób nowotworowych skóry oraz zakażeń bakteryjnych. P407 jest również składnikiem wielu preparatów transdermalnych, wykazujących działanie ogólnoustrojowe. W tym przypadku do niewątpliwych korzyści można zaliczyć wygodną aplikację oraz możliwość ominięcia efektu pierwszego przejścia. Należy jednak pamiętać, że podanie leków na skórę podlega pewnym ograniczeniom. Wynikają one między innymi z faktu, że skóra wykazuje znikomy metabolizm. Poza tym jest bardzo dobrą barierą dla ksenobiotyków, co stanowi utrudnienie w stosowaniu leków o wysokich dawkach terapeutycznych. Z tego względu dla osiągnięcia efektu terapeutycznego konieczne jest zapewnienie odpowiednio długiego czasu przebywania preparatu w miejscu podania. Formułacje żelujące *in situ* na bazie

P407 charakteryzują się niską lepkością w momencie aplikacji, dzięki czemu wykazują dobry kontakt ze skórą, penetrując zagłębienia, pory oraz mieszki włosowe. W wyniku przejścia w postać półstałą ich lepkość rośnie, a preparat nie spływa po nałożeniu. Jansen i wsp. badali żel z morfiną przeznaczony do leczenia bolesnych wrzodów skórnych. Wyniki badań *in vitro* wykazały, że uwalnianie substancji czynnej zachodziło według kinetyki zerowego rzędu.

Autorzy zwrócili jednak uwagę na możliwość zmian profilu uwalniania w wyniku działania czynników biologicznych, jak na przykład wysięk z miejsca zmienionego chorobowo [33]. Interesującą cechą podłoża na bazie P407 jest dobra przewodność elektryczna umożliwiająca zastosowanie w jonoforezie. Prowadzone w tym zakresie badania dotyczyły przede wszystkim możliwości uzyskania transdermalnych formułacji z substancjami czynnymi o budowie peptydowej. Na szczególną uwagę zasługują wyniki uzyskane dla pochodnej wazopresyny [34] oraz insuliny [35].

Formulacje dopochwowe

Obecność gęstej sieci naczyń krwionośnych w pochwie wydaje się korzystna dla osiągnięcia efektu ogólnoustrojowego. Ponadto nabłonek pochwy charakteryzuje dobra przepuszczalność, nawet w odniesieniu do substancji o dużej masie cząsteczkowej, takich jak peptydy i białka. W zależności od pożądanego efektu substancja aktywna powinna przebywać jak najdłużej w miejscu podania lub zostać wchłonięta do krwiobiegu. Formułacje na bazie P407 są badane głównie jako nośniki leków działających miejscowo, takich jak: antybiotyki, chemioterapeutyki lub środki dezynfekujące. Zhou i wsp. przeprowadzili badania z wykorzystaniem baikaleiny, flawonoidu stosowanego w medycynie chińskiej, wykazującego działanie antybakteryjne i przeciwzapalne. W celu zwiększenia adhezji do błony śluzowej pochwy w badanych formułacjach wykorzystano dodatkowe polimery, takie jak: alginian sodu, HPMC, chlorek sodu, poloksamer 188 oraz Carbomer 934. Badania przeprowadzone na zwierzętach wykazały, że uzyskane formułacje przyspieszały regenerację nabłonka pochwy [36]. Esposito i wsp. analizowali hydrożele na bazie P407 zawierające nanocząstki lipidowe z inkorporowanym klotrimazolem. Otrzymana formułacja poprawiała penetrację leku przez ściany komórkowe grzyba w porównaniu do nieinkorporowanego leku, zwiększając jego aktywność grzybobójczą [37]. Mirza i wsp. opracowali złożone żele termowrażliwe zawierające itrakonazol oraz olejek z drzewa herbacianego. Do badań *in vivo* wykorzystali szczury z wyindukowaną kandydozą. Aktywność

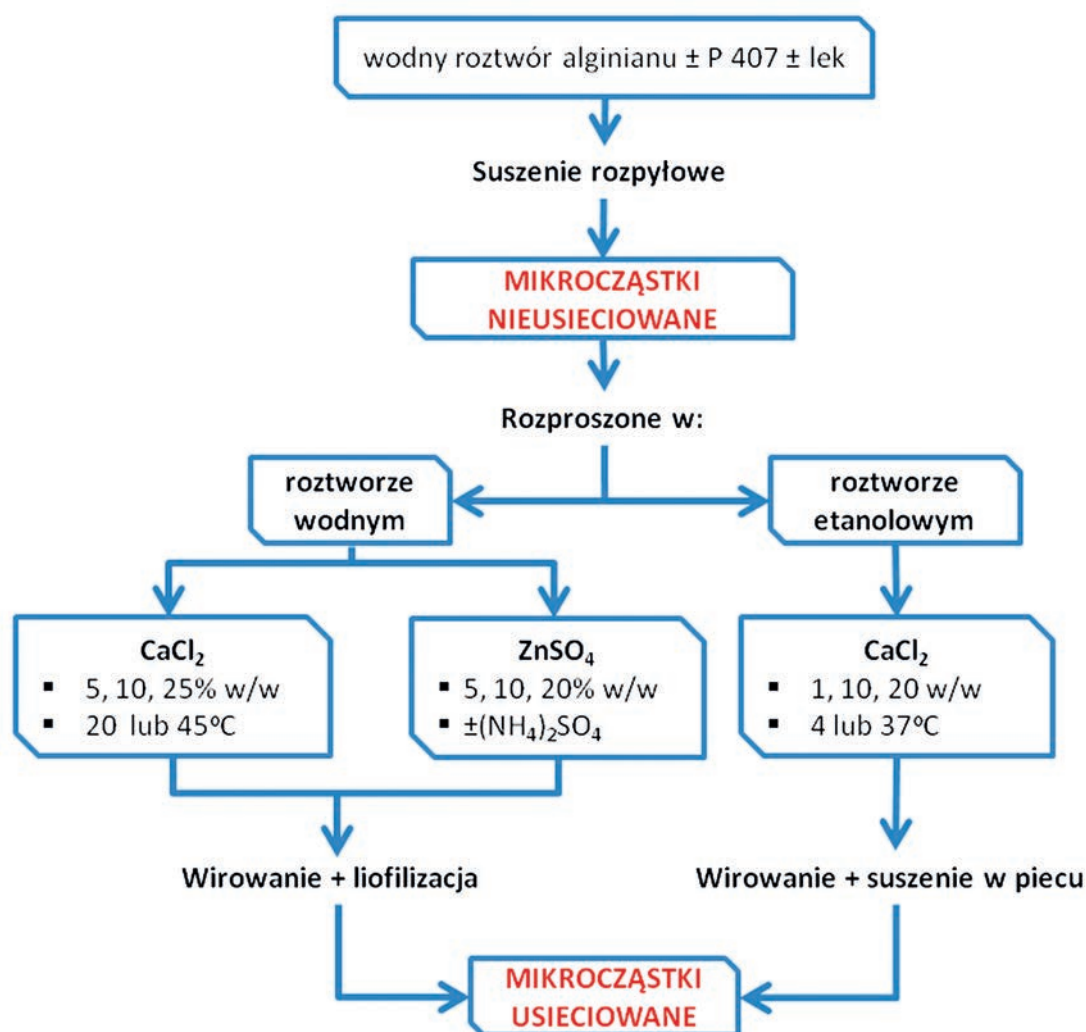
grzybobójcza i przeciwgrzybicza analizowanego preparatu utrzymywała się do 21 dni [38]. Tuğcu-Demiroz i wsp. wykazali, że formułacje na bazie P407 zawierające oksybutyninę mogą być stosowane w terapii nadreaktywności pęcherza moczowego. Żele z P407 wykazywały większą adhezynność niż formułacje na bazie chitozanu, jednak słabszą niż HPMC [39]. Liu i wsp. badali wpływ karagenu i Carbopolu 934P na właściwości termowrażliwe oraz profil uwalniania acyklowiru. Karagen, podobnie jak Carbopol zwiększał bioadhezję formułacji. Dodatkowo spowalniał erozję żelu i przedłużał czas uwalniania leku. Obecność acyklowiru w miejscu podania notowano do 12 godz. od momentu aplikacji żelu [40].

Formulacje doodbytnicze

Parametrem odgrywającym istotną rolę podczas aplikacji półstałych postaci leku przeznaczonych do podania doodbytniczego jest adhezja do błony śluzowej. Zbyt silne oddziaływania pomiędzy podłożem a błoną śluzową odbytu mogą prowadzić do wystąpienia podrażnienia. Barichello i wsp. poddali analizie biodostępność insuliny po podaniu doodbytniczym. Formułacja zawierała 20% P407 oraz wybrany nienasycony kwas tłuszczowy, tj. kwas oleinowy, eikozapentaenowy lub dokozaheksaenowy. Stwierdzono, że dodatek kwasów zwiększał biodostępność insuliny ok. 6-krotnie [41]. Fawaz i wsp. przedstawili wyniki badań dotyczących nowych formułacji doodbytniczych z chininą, powszechnie znanym lekiem przeciwmalarycznym. Autorzy wykazali, że po podaniu żelu poziom leku we krwi utrzymywał się dłużej niż po aplikacji dożylniej. Opisane formułacje mogą również stanowić dobrą alternatywę dla postaci doustnych, szczególnie w ostrych atakach choroby u dzieci [42].

Formulacje wziewne

P407 był również badany jako składnik szczeniok wziewnych w leczeniu gruźlicy. Todo-roff i wsp. zastosowali 10–20% roztwór P407 do wprowadzenia syntetycznego oligonukleotydu CpG C274. Badania *in vivo* potwierdziły skuteczność działania formułacji u zainfekowanych myszy. Poloksamer wyraźnie wydłużył czas przebywania preparatu w głębokich partiach płuc, przy czym nie zaobserwowano pojawienia się stanów zapalnych. Stwierdzono jednocześnie wzrost aktywności i liczebności limfocytów T [43]. Z kolei Moebus i wsp. otrzymali mikrocząstki przeznaczone do podania w postaci inhalacji. Składnikiem był P407 oraz alginian sodu, usieciowany jonami wapnia. Według autorów rolą alginianu była stabilizacja nietrwalej struktury poloksameru. Wykazano, że P407 wypełniał przestrzenie pomiędzy łańcuchami



Rycina 3. Schemat produkcji mikroczałstek na bazie P407 zaproponowany przez Moebus i wsp. (modyf. [44])

alginianu, pełniąc poniekąd rolę rozpuszczalnika. Technologia ta pozwoliła uniknąć stosowania rozpuszczalników organicznych, co stworzyło możliwość inkorporowania białek lub peptydów [44]. Schemat produkcji mikroczałstek przedstawiono na rycinie 3.

Biomedyczne zastosowania poloksameru 407

Uszkodzenia skóry, w szczególności oparzenia i owrzodzenia, są często źródłem silnego bólu. Jednocześnie w leczeniu ran olbrzymie znaczenie ma odizolowanie uszkodzonej tkanki od środowiska zewnętrznego, przy zachowaniu warunków niezbędnych do prawidłowego gojenia (dostęp tlenu, odpowiednia wilgotność). P407 dzięki biokompatybilności nie podrażnia uszkodzonej skóry, a właściwości żelujące gwarantują właściwe nawilżenie. Może on zatem pełnić rolę „sztucznej skóry”, stanowiąc jednocześnie nośnik dla substancji

lecniczych, np. o właściwościach bakteriostatycznych. Poloksamer 407 w odpowiednim stężeniu absorbuje również wysięki i wydzieliny, które mogłyby spowalniać dyfuzję leku. Stwierdzono ponadto, że P407 przyspiesza gojenie tkanek, przy czym mechanizm tego zjawiska nie jest do końca poznany. Heilmann i wsp. poddali analizie hydrożele z chlorowodorkiem morfiny przeznaczone do zastosowania w leczeniu bolesnych i trudno gojących się ran. Badanie uwalniania substancji aktywnej przeprowadzono z wykorzystaniem sztucznej skóry EpiDermFT™ (MatTek Corp.). Wyniki wskazały, że czas uwalniania leku wydłużył się wraz ze wzrostem stężenia P407. Zjawisko to było związane ze spadkiem szybkości dyfuzji substancji czynnej przez zagęszczone łańcuchy polimerowe [45]. Kim i wsp. opracowali opatrunki na bazie P407, chitozanu, zawierające dehydroepiandrosteron. Badanie przeprowadzono na sztucznie wyindukowanym uszkodzeniu termicznym skóry u myszy. Rana była leczona przez 3 tygodnie.

Stwierdzono, że w porównaniu z raną kontrolną opatrunek zapobiegał tworzeniu się skrzepliny i zmniejszał powstającą bliznę [46]. Issa i wsp. przeprowadzili badania w zakresie regeneracji kości z wykorzystaniem preparatu na bazie P407. Białka morfologiczne kości rhBMP-2 o udowodnionym wpływie na odbudowę tkanki kostnej były podawane w postaci żelu. Badanie polegało na wstrzyknięciu gotowej formułacji w miejsce usuniętego fragmentu kości z żuchwy szczura. Poloksamer pełnił rolę stabilizującą dla nietrwałego białka oraz wydłużał uwalnianie. Zastosowanie takiego połączenia, w porównaniu z grupą kontrolną, prowadziło do szybszej regeneracji kości. Autorzy wskazują na możliwość zastosowania formułacji w ubytkach kości, które nie wykazują zdolności do samorzutnej regeneracji, takich jak kości długie lub kości czaszki [47].

Podsumowanie

Mimo że poloksamery odkryto ponad 60 lat temu, zainteresowanie tą grupą polimerów nadal rośnie. Ze względu na obszerną ilość danych literaturowych niniejszy przegląd zawiera jedynie syntetyczny opis farmaceutycznych i biomedycznych zastosowań poloksameru 407. W tabeli 1 zamieszczono jedynie wybrane przykłady formułacji zawierających w składzie poloksamer 407. Celem pracy było przedstawienie P407 jako substancji uniwersalnej, której unikalne właściwości fizykochemiczne stwarzają nowe możliwości w zakresie opracowywania różnych postaci leku oraz materiałów stosowanych w inżynierii tkankowej lub medycynie regeneracyjnej.

Otrzymano: 2014.06.16 · Zaakceptowano: 2014.06.26

Tabela 1. Przykładowe formułacje zawierające w składzie poloksamer 407

Rodzaj/skład formułacji	Składnik aktywny	Zastosowanie	Źródło
INIEKCJE			
P407, HCl, NaOH, bufor fosforanowy, P188, kopolimer polilaktydu z kwasem glikolowym	insulina	hipoglikemizujące, podanie podskórne	Barichello (1999) [8]
roztwór wodny P407 zawierający liposomy	sól sodowa ibuprofenu	znieczulenie zewnątrzoponowe	Paavola (2000) [4]
P407 (20% roztwór wodny)	paklitaksel	wstrzyknięcie do tkanki nowotworowej, spowolnienie wzrostu guza	Amiji (2002) [5]
zawiesina mikrosfer w 25% roztworze P407	lidokaina	leczenie bólu pooperacyjnego	Chen (2004) [3]
P407 (21% roztwór wodny)	wektory adenowirusowe	przeciwnowotworowe	Wang (2005) [6]
P407, dekstran 7000, PEG 400, TWEEN 20/80	prolaktyna	przeciwnowotworowe, hamowanie angiogenezy	Karolewicz (2011) [7]
P407, P188, HPMC, chitozan	heparyna	przeciwzakrzepowe, podanie podskórne	Radivojša (2013) [9]
JAMA USTNA			
CP934, P407, NaOH	acetamid triamcynolonu	przeciwzapalne – ogólnoustrojowo	Shin (2000) [13]
OA, DHA, EPA, P407, HCl, NaOH, PBS	insulina	hipoglikemizujące	Morishita (2001) [14]
P407, NaCl, KCl, NaOH, chlorek benzalkoniowy	5-ALA	leczenie przełyku Barretta metodą fotodynamiczną	Bourre (2002) [15]
mukoadhezyjne matryce na bazie chitozanu i P407	chlorowodorek propranololu	nadciśnienie, ChNS	Cafaggi (2005) [12]
P407, CP974P	różne leki	miejscowe leczenia infekcji, zapaleń i nowotworów	Jones (2009) [48]
nanocząstki monooleinianu glicerylu z P407	simwastatyna	leczenie hipercholesterolemii	Lai (2009) [16]
Gelucire®, P407 – mikrosfery	atenolol	β-adrenolityk, leczenie nadciśnienia, choroby serca – podawany przez błonę śluzową jamy ustnej	Monti, Albertini (2010) [17, 18]
P407, CP974	risperidon	leczenie schizofrenii	Heemstra (2010) [10]
P188, P407, guma gellan, CP934P	chlorowodorek chlorheksydyny	antybakteryjne – leczenie chorób bakteryjnych przyzębia	Garala (2013) [11]
FORMULACJE OCZNE			
P407, MC, HPMC	chlorowodorek pilokarpiny	leczenie jaskry	Desai (1998) [21]
P407, liposomy	oligonukleotyd pdT16	leczenie chorób wirusowych – cytomegalowirus	Bochot (1998) [24]
PBS, P407	pilokarpina	leczenie jaskry	Pepić (2004) [49]

Tabela 1. Przykładowe formułacje zawierające w składzie poloksamer 407 (cd.)

Rodzaj/skład formułacji	Składnik aktywny	Zastosowanie	Źródło
P407, P188, NaOH, hydroksypropylo-β-cyklodekstryna, CP971, CP980, CP1342	pueraryna	leczenie jaskry, zaćmy	Qi (2007) [50]
P407, P188, CP974P, chlorek benzalkoniowy, mannitol	azytromycyna	antybiotyki	Cao (2010) [51]
P407, P188, bromek benzalkoniowy, mannitol	metazolamid	inhibitor anhidrazy węglanowej, leczenie jaskry	Qian (2010) [52]
P407, Pluronic F68, Gelrite	chlorowoderek moksyfoksacyliny	antybiotyki	Shastri (2010) [22]
nanoemulsja – Triacetin, P407, P188, Miranol	chlorowoderek dorzolamidu	leczenie jaskry	Ammar (2010) [25]
monooleinian glicerolu, P407, glicerol – kubosomy	deksametazon	glikokortykosteroid – przeciwzapalne	Gan (2010) [53]
hydroksypropylo-β-cyklodekstryna, P407, P188	doksycyklina	antybiotyki	He (2011) [54]
kubosomy, P407, monooleinian glicerolu	azotan pilokarpiny	leczenie jaskry	Li (2013) [55]
ksyloglukan, nanoagregaty P407	tropikamid	antagonista rec. muskarynowych	Dilbaghi (2013) [56]
FORMULACJE DONOSOWE			
CP934P, P407	sumatryptan	leczenie migreny	Majithiya (2006) [29]
P407, hydroksypropylo-β-cyklodekstryna, chitozan	chlorowoderek feksofenadyny	antagonista rec. H ₁ – w leczeniu alergicznego nieżytu nosa	Cho (2011) [27]
P407/188, fosfatydylocholina – liposomy (nanocubic vesicles)	olanzapina	antypsychotyczne w leczeniu schizofrenii – podanie do mózgu	Salama (2012) [31]
P407, P188 plus dodatki	kurkumina	neuroprotekcjne, przeciwzapalne, antyoksydant, przeciwnowotworowe, przeciwbakteryjne – w schorzeniach mózgu	Chen (2012) [30]
Tween 80, Solutol HS 15, Span 40, PVPK-30, P407, P188, kwas stearynowy, kwas oleinowy, metanol, etanol, aceton – nanozawiesina	karwedilol	antagonista α ₁ β ₁ β ₂ – leczenie nadciśnienia, niewydolności serca	Saindane (2013) [32]
P407, CP934P, β – cyklodekstryna	loratadyna	lek antyhistaminowy – leczenie kataru siennego, pokrzywki, infekcji górnych dróg oddechowych, alergii skórnych	Singh (2013) [28]
SKÓRA			
P407, PEG400, sole nieorganiczne	chlorowoderek lidokainy	przeciwbólowe	Ricci (2002) [57]
25% P407, HEPES, NaCl	wazopresyna argininowa	antydiuretyczne (jontoforeza)	Nair (2003) [34]
25% P407, bufor fosforanowo cytrynianowy	insulina	hipoglikemizujące (jontoforeza)	Pillai (2003) [35]
P407	ceragenina CSA-13	antybiotyki na odporne szczepy drobnoustrojów	Leszczyńska (2011) [58]
P407, alkohol izopropylowy, DMI, glikol propylenodikaprynokaprylowy	kwas 5-aminolewulinowy	terapia fotodynamiczna	van Hemelrijck (2012) [59]
P407, kwasy poliakrylowe, emulsja	gentamycyna	antybiotyki	Nnamani (2012) [60]
Mikroemulsja, P407	tryptolid	reumatoidalne zapalenie stawów	Chen (2013) [61]
Mikroemulsja, P407	diklofenak epolaminy	przeciwzapalne	Fouad (2013) [62]
monooleinian glicerolu, cholan sodu, P407, guma ksantanowa	kurkumina	pomocniczo w chemioterapii lekami pochodnych platyny	Esposito (2013) [63]
P407, glicerol, HPMC	morfina	przeciwbólowo w nowotworach, wrzodach	Jansen (2013) [33]
FORMULACJE DOPOCHWOWE			
P407, CP934P, karagen	acyklowir	przeciwwirusowe	Liu (2009) [40]
P407, P188	azotan ekonazolu	przeciwgrzybicze	Baloglu (2011) [64]
żel na bazie emulsji	nystatyna	przeciwgrzybicze	Martín-Villena (2012) [65]

Tabela 1. Przykładowe formułacje zawierające w składzie poloksamer 407 (cd.)

Rodzaj/skład formułacji	Składnik aktywny	Zastosowanie	Źródło
P407, CP934P, trietanolamina	propolis	przeciwgrzybicze	Pereira (2012) [66]
P407	tenofowir	lek antyretrowirusowy – w prewencji przenoszenia chorób drogą płciową	Li (2012) [67]
nanoemulsja, P407, CP934	itronazol, olej z drzewa herbacianego	przeciwgrzybicze, przeciwbakteryjne	Mirza (2012) [38]
P407, P188, hydroksypropylo- γ -cyklodekstryna (HP- γ -CD), alginian sodu, HPMC, bromek benzalkoniowy	baikaleina	przeciwbakteryjne, przeciwzapalne, przeciwnowotworowe, przeciwzakrzepowe, przeciwwirusowe HIV, zmiatacz wolnych rodników – w zapaleniu szyjki macicy	Zhou (2013) [36]
nanonośnik lipidowy w P407	klotrimazol	przeciwgrzybicze	Esposito (2013) [37]
P407, bufor fosforanowo cytrynowy, HPMC	oksybutynina	leczenie nadczynności pęcherza, suchości pochwy po menopauzie	Tuğcu–Demiroz (2013) [39]
FORMULACJE DOODBYTNICZE			
P407, DHA, EPA, kwas oleinowy	insulina	hipoglikemizujące	Barichello (1999) [41]
P407, P188, NaCl	diklofenak sodowy	przeciwzapalne	Park (2003) [68]
P407, HPMC, 1,2-propanodiol	chlorowodorek chininy	przeciwmalaryczne (dla dzieci)	Koffi (2006) [69]
P407	nimesulid	przeciwgorączkowe, przeciwbólowe, przeciwzapalne	Yuan (2012) [70]
FORMULACJE WZIEWNE			
10–20% P407 w PBS	antygen Ag85A, oligonukleotyd CpG C274	dotchawicza szczepionka wziewna przeciw <i>Mycobacterium tuberculosis</i>	Todoroff (2012) [43]
alginian sodu, P407, CaCl ₂ , siarczan cynku, etanol	białka	pożaż przez błony śluzowe	Moebus (2012) [44]
MEDYCYNĄ REGENERACYJNA			
P407, Pluronic F68, alginian sodu, chlorek wapnia	ibuprofen	hamowanie powstawania zrostów pooperacyjnych	Oh (2004) [71]
P407	P407	okluzja naczyń krwionośnych	Raymond (2004) [72]
P407, hydroksyapatyt, fosforan wapnia	mezenchymalne komórki macierzyste	odbudowa kości	Mylonas (2007) [73]
chitozan, P407	dehydroepiandrosteron	gojenie ran	Kim (2007) [46]
gąbka kolagenowa, P407	białka morfologiczne kości rhBMP-2	regeneracja kości	Issa (2008) [47]
PBS, P407	oligopeptyd EFK8, mezenchymalne komórki macierzyste pochodzące z tkanki tłuszczowej	rusztowania dla kontrolowanego uwalniania leku, naprawy tkanek i inżynierii tkankowej	Wang (2010) [74]
P407	morfina	przeciwbólowe, przyspieszenie gojenia ran	Heilmann (2013) [45]
kwas hialuronowy, P407, chitozan	Aloe vera/vitamina E/ chitozan	leczenie oparzeń, lepsze zabliźnianie się ran	Pereira (2013) [75]

Piśmiennictwo

- Patel H. R., Patel R. P., Patel M. M.: Poloxamers: A pharmaceutical excipients with therapeutic behaviors. *Int. PharmTech Res.* 2009, 1(2): 299–303.
- Osmalek T., Froelich A., Grobelny P., Wagner D.: Właściwości fizykochemiczne oraz zastosowanie poloksameru 407 w technologii farmaceutycznej. *Farm. Pol.* 2013, 69: 434–440.
- Chen P. C., Kohane D. S., Park Y. J., Bartlett R. H., Langer R., and Yang V. C.: Injectable microparticle-gel system for prolonged and localized lidocaine release II. In vivo anesthetic effects. *J. Biomed. Mater. Res.* 2004, 70A(3): 459–466.
- Paavola A., Kilpelainen I., Yliruusi J., Rosenberg P.: Controlled release injectable liposomal gel of ibuprofen for epidural analgesia. *Int. J. Pharm.* 2000, 199(1): 85–93.
- Amiji M. M., Lai P. K., Shenoy D. B., Rao M.: Intratumoral administration of paclitaxel in an in situ gelling poloxamer 407 formulation. *Pharm. Dev. Technol.* 2002, 7(2): 195–202.
- Wang Y., Liu S., Li C. Y., Yuan F.: A novel method for viral gene delivery in solid tumors. *Cancer Res.* 2005, 65(17): 7541–7545.
- Karolewicz B., Pawlik-Galczyńska A., Pluta J., Ryszka F.: Ocena właściwości żeli utrzymywanych na bazie Pluronicu F-127 jako nośników dla prolaktyny podawanej w postaci iniekcji. *Polimery w medycynie* 2011, 41(2): 35–42.
- Barichello J. M., Morishita M., Takayama K., Nagai T.: Absorption of insulin from pluronic F-127 gels following subcutaneous administration in rats. *Int. J. Pharm.* 1999, 184(2): 189–198.
- Radivojša M., Grabnar I., Grabnar P. A.: Thermoreversible in situ gelling poloxamer-based systems with chitosan nanocomplexes for

- prolonged subcutaneous delivery of heparin: Design and in vitro evaluation. *Eur. J. Pharm. Sci.* 2013, 50: 93–101.
10. Heemstra L. B., Finnin B. C., Nicolazzo J. A.: The buccal mucosa as an alternative route for the systemic delivery of risperidone. *J. Pharm. Sci.* 2010, 99: 4584–4592.
 11. Garala K., Joshi P., Shah M., Ramkishan A., Patel J.: Formulation and evaluation of periodontal *in situ* gel. *Int. J. Pharm. Investig.* 2013, 3(1): 29–41.
 12. Cafaggi S., Leardi R., Parodi B., Caviglioli G., Russo E., Bignardi G.: Preparation and evaluation of a chitosan salt-ploxamer 407 based matrix for buccal drug delivery. *J. Control. Release* 2005, 102: 159–169.
 13. Shin S. C., Kim J. Y., and Oh I. J.: Mucoadhesive and physicochemical characterization of Carbopol-Ploxamer gels containing triamcinolone acetonide. *Drug Dev. Ind. Pharm.* 2000, 26(3): 307–312.
 14. Morishita M., Barichello J. M., Takayama K., Chiba Y., Tokiwa S., Nagai T.: Pluronic F-127 gels incorporating highly purified unsaturated fatty acids for buccal delivery of insulin. *Int. J. Pharm.* 2001, 212(2): 289–293.
 15. Bourre L., Thibaut S., Lajat Y., Briffaud A., Patrice T.: Potential efficacy of a delta 5-aminolevulinic acid thermosetting gel formulation for use in photodynamic therapy of lesions of gastrointestinal tract. *Pharmacol. Res.* 2002, 45(2): 159–165.
 16. Lai J., Chen J., Lu Y., Sun J., Hu F., Yin Z., Wu W.: Glyceryl Monooleate/ Poloxamer 407 Cubic Nanoparticles as Oral Drug Delivery Systems: I. In Vitro Evaluation and Enhanced Oral Bioavailability of the Poorly Water-Soluble Drug Simvastatin. *AAPS Pharm. Sci. Tech.* 2009, 10(3): 960–966.
 17. Monti D., Burgalassi S., Rossato M. S., Albertini B., Passerini N., Rodriguez L., Chetoni P.: Poloxamer 407 microspheres for orotransmucosal drug delivery. Part II: In vitro/in vivo evaluation. *Int. J. Pharm.* 2010, 400: 32–36.
 18. Albertini B., Passerini N., Di Sabatino M., Monti D., Burgalassi S., Chetoni P., Rodriguez L.: Poloxamer 407 microspheres for orotransmucosal drug delivery. Part I: Formulation, manufacturing and characterization. *Int. J. Pharm.* 2010, 399: 71–79.
 19. Almeida H., Amaral M. H., Lobão P., Lobo J. M. S.: *In situ* gelling systems: a strategy to improve the bioavailability of ophthalmic pharmaceutical formulations. *Drug Discov.* 2014, 19(4), 400–412.
 20. Gratieri T., Gelfuso G. M., Rocha E. M., Sarmento V. H., de Freitas O., Lopez R. F. V.: A poloxamer/chitosan in situ forming gel with prolonged retention time for ocular delivery. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 2010, 75: 186–193.
 21. Desai S. D., Blanchard J.: Evaluation of Pluronic F 127-based sustained-release ocular delivery systems for pilocarpine using the albino rabbit eye model. *J. Pharm. Sci.* 1998, 87(10): 1190–1195.
 22. Shastri D., Prajapati S., Patel L.: Thermoreversible mucoadhesive ophthalmic in situ hydrogel: design and optimization using a combination of polymers. *Acta Pharm.* 2010, 60(3): 349–360.
 23. Wei G., Xu H., Ding P. T., Li S. M., Zheng J. M.: Thermosetting gels with modulated gelation temperature for ophthalmic use, the rheological and gamma scintigraphic studies. *J. Control. Release* 2002, 83(1):65–74.
 24. Bochet A., Fattal E., Gulik A., Couarrazze G., Couvreur P.: Liposomes dispersed within a thermosensitive gel, a new dosage form for ocular delivery of oligonucleotides. *Pharm. Res.* 1998, 15(9):1364–1369.
 25. Ammar H. O., Salama H. A., Ghorab M., Mahmoud A. A.: Development of dorzolamide hydrochloride in situ gel nanoemulsion for ocular delivery. *Drug Dev. Ind. Pharm.* 2010, 36(11): 1330–1339.
 26. Kwon J. W., Han Y. K., Lee W. J., Cho C. S., Paik S. J., Cho D. I., Lee J. H., Wee W.R.: Biocompatibility of poloxamer hydrogel as an injectable intraocular lens: a pilot study. *J. Cataract Refract. Surg.* 2005, 31(3):607–613.
 27. Cho H. J., Balakrishnan P., Park E. K., Song K. W., Hong S.S., Jang T. Y., Kim K. S., Chung S. J., Shim C. K., Kim D. D.: Poloxamer/Cyclodextrin/Chitosan-Based Thermoreversible Gel for Intranasal Delivery of Fexofenadine Hydrochloride. *J. Pharm. Sci.* 2011, 100(2): 681–691.
 28. Singh R. M. P., Kumar A., Pathak K.: Thermally Triggered Mucoadhesive In Situ Gel of Loratadine: β -Cyclodextrin Complex for Nasal Delivery. *AAPS Pharm. Sci. Tech.* 2013, 14(1): 412–424.
 29. Majithiya R. J., Ghosh P. K., Umrethia M. L., Murthy R. S. R.: Thermoreversible-mucoadhesive Gel for Nasal Delivery of Sumatriptan. *AAPS Pharm. Sci. Tech.* 2006, 7(3): E80–E86.
 30. Chen X., Zhi F., Jia X., Zhang X., Ambardekar R., Meng Z., Paradkar A. R., Hu Y., Yang Y.: Enhanced brain targeting of curcumin by intranasal administration of a thermosensitive poloxamer hydrogel. *J. Pharm. Pharmacol.* 2013, 65(6): 807–816.
 31. Salama H. A., Mahmoud A. A., Kamel A. O., Hady M. A., Awad G. A. S.: Phospholipid based colloidal poloxamer-nanocubic vesicles for brain targeting via the nasal route. *Colloids Surf. B* 2012, 100: 146–154.
 32. Saindane N. S., Pagar K. P., Vavia P. R.: Nanosuspension Based In Situ Gelling Nasal Spray of Carvedilol: Development, In Vitro and In Vivo Characterization. *AAPS Pharm. Sci. Tech.* 2013, 14(1): 189–199.
 33. Jansen M. M. P. M., Verzijl J. M., Burger D. M., Hekster Y. A.: Controlled release of morphine from a poloxamer 407 gel. *Int. J. Pharm.* 2013, 452: 266–269.
 34. Nair V., Panchagnula R.: Poloxamer gel as vehicle for transdermal iontophoretic delivery of arginine vasopressin: evaluation of in vivo performance in rats. *Pharmacol. Res.* 2003, 47: 555–562.
 35. Pillai O., Panchagnula R.: Transdermal delivery of insulin from poloxamer gel: ex vivo and in vivo skin permeation studies in rat using iontophoresis and chemical enhancers. *J. Control. Release* 2003, 89: 127–140.
 36. Zhou Q., Zhong L., Wei X., Dou W., Chou G., Wang Z.: Baicalein and hydroxypropyl- γ -cyclodextrin complex in poloxamer thermal sensitive hydrogel for vaginal administration. *Int. J. Pharm.* 2013, 453: 125–134.
 37. Esposito E., Ravani L., Contado C., Costenaro A., Drechsler M., Rossi D., Menegatti E., Grandini A., Cortesi R.: Clotrimazole nanoparticle gel for mucosal administration. *Mater. Sci. Eng. C* 2013, 33: 411–418.
 38. Mirza A., Ahmad S., Mallick N., Manzoor N., Talegaonkar S., Iqbal Z.: Development of a novel synergistic thermosensitive gel for vaginal candidiasis: An in vitro, in vivo evaluation. *Colloids Surf. B* 2013, 103: 275–282.
 39. Tuğcu-Demiroz F., Acarturk F., Erdoğ an D.: Development of long-acting bioadhesive vaginal gels of oxybutynin: Formulation, in vitro and in vivo evaluations. *Int. J. Pharm.* 2013, 457: 25–39.
 40. Liu Y., Zhu Y.-Y., Wei G., Lu W.-Y.: Effect of carrageenan on poloxamer-based in situ gel for vaginal use: Improved in vitro and in vivo sustained-release properties. *Eur. J. Pharm. Sci.* 2009, 37: 306–312.
 41. Barichello J. M., Morishita M., Takayama K., Chiba Y., Tokiwa S., Nagai T.: Enhanced rectal absorption of insulin-loaded Pluronic F-127 gels containing unsaturated fatty acids. *Int. J. Pharm.* 1999, 183: 125–132.
 42. Fawaz F., Koffi A., Guyot M., Millet P.: Comparative in vitro-in vivo study of two quinine rectal gel formulations. *Int. J. Pharm.* 2004, 280(1–2): 151–162.
 43. Todoroff J., Ucakar B., Inglese M., Vandermarliere S., Fillee C., Renaud J. Ch., Huygen K., Vanbever R.: Targeting the deep lungs, Poloxamer 407 and a CpG oligonucleotide optimize immune responses to Mycobacterium tuberculosis antigen 85A following pulmonary delivery. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 2013, 84: 40–48.
 44. Moebus K., Siepmann J., Bodmeier R.: Novel preparation techniques for alginate-ploxamer microparticles controlling protein release on mucosal surfaces. *J. Pharm. Sci.* 2012, 45: 358–366.
 45. Heilmann S., Kuchler S., Wischke Ch., Lendlein A., Stein Ch., Schäfer-Korting M.: A thermosensitive morphine-containing hydrogel for the treatment of large-scale skin wounds. *Int. J. Pharm.* 2013, 444: 96–102.
 46. Kim I. Y., Yoo M. K., Seo J. H., Park S. S., Na H. S., Lee H. C., Kim S. K., Cho C. S.: Evaluation of semi-interpenetrating polymer networks composed of chitosan and poloxamer for wound dressing application. *Int. J. Pharm.* 2007, 341: 35–43.
 47. Issa J. P. M., do Nascimento C., Iyomasa M. M., Siéssere S., Regalo S. C. H., Defino H. L. A., Sebaldo W.: Bone healing process in critical-sized defects by rhBMP-2 using poloxamer gel and collagen sponge as carriers. *Micron* 2008, 39: 17–24.
 48. Jones D. S., Bruschi M. L., Freitas O., Daflon G. M. P., Guimaraes L. E. H., Andrews G. P.: Rheological, mechanical and mucoadhesive properties of thermoresponsive, bioadhesive binary mixtures composed of poloxamer 407 and carbopol 974P designed as platforms for implantable drug delivery systems for use in the oral cavity. *Int. J. Pharm.* 2009, 372: 49–58.
 49. Pepić I., Jalsenjak N., Jalsenjak I.: Micellar solutions of triblock copolymer surfactants with pilocarpine. *Int. J. Pharm.* 2004, 272(1–2):57–64.
 50. Qi H., Chen W., Huang C., Li L., Chen C., Li W., Wu C.: Development of a poloxamer analogs/carbopol-based in situ gelling and mucoadhesive ophthalmic delivery system for puerarin. *Int. J. Pharm.* 2007, 337: 178–187.
 51. Cao F., Zhang X., Ping Q.: New method for ophthalmic delivery of azithromycin by poloxamer/carbopol-based in situ gelling system. *Drug Delivery* 2010, 17(7): 500–507.
 52. Qian Y., Wang F., Li R., Zhang Q., Xu Q.: Preparation and evaluation of in situ gelling ophthalmic drug delivery system for methazolamide. *Drug Dev. Ind. Pharm.* 2010, 36(11): 1240–1347.
 53. Gan L., Han S., Shen J., Zhu J., Zhu Ch., Zhang X., Gan Y.: Self-assembled liquid crystalline nanoparticles as a novel ophthalmic delivery system for dexamethasone: Improving precocular retention and ocular bioavailability. *Int. J. Pharm.* 2010, 396: 179–187.

54. He Z.-H., Wang Z.-H., Zhang H.-H., Pan X., Su W.-R., Liang D., Wu C.-B.: Doxycycline and hydroxypropyl- β -cyclodextrin complexin poloxamer thermal sensitive hydrogel for ophthalmic delivery. *Acta Pharm. Sin. B* 2011, 1(4): 254–260.
55. Li J., Wu L., Wu W., Wang B., Wang Z., Xin H., Xu Q.: A potential carrier based on liquid crystal nanoparticles for ophthalmic delivery of pilocarpine nitrate. *Int. J. Pharm.* 2013, 455: 75–84.
56. Dilbaghi N., Kaur H., Ahuja M., Kumar S.: Evaluation of tropicamide-loaded tamarind seed xyloglucan nanoaggregates for ophthalmic delivery. *Carbohydrate Polymers* 2013, 94: 286–291.
57. Ricci E. J., Bentley M. V. L. B., Farah M., Bretas R. E. S., Marchetti J. M.: Rheological characterization of Poloxamer 407 lidocaine hydrochloride gels. *Eur. J. Pharm. Sci.* 2002, 17: 161–167.
58. Leszczyńska K., Namiot A., Cruz K., Byfield F. J., Won E., Mendez G., Sokolowski W., Savage P. B., Bucki R., Janney P. A.: Potential of ceragenin CSA-13 and its mixture with pluronic F127 as treatment of topical bacterial infections. *J. Appl. Microbiol.* 2011, 110: 229–238.
59. van Hemelrijck C., Müller-Goymann Ch. C.: Rheological characterization and permeation behavior of poloxamer 407-based systems containing 5-aminolevulinic acid for potential application in photodynamic therapy. *Int. J. Pharm.*, 2012, 437: 120–129.
60. Nnamani P. O., Kenechukwu F. C., Dibua E. U., Ogbonna C. C., Mone-meh U. L., Attama A. A.: Transdermal microgels of gentamicin. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 2013, 84: 345–354.
61. Chen L., Zhao X., Cai J., Guan Y., Wang S., Liu H., Zhu W., Li J.: Triptolide-loaded microemulsion-based hydrogels: physical properties and percutaneous permeability. *Acta Pharm. Sin. B* 2013, 3(3): 185–192.
62. Fouad S. A., Basaliousb E. B., El-Nabarawib M. A., Tayelb S. A.: Microemulsion and poloxamer microemulsion-based gel for sustained transdermal delivery of diclofenac epolamine using in-skin drug depot: In vitro/in vivo evaluation. *Int. J. Pharm.* 2013, 453: 569–578.
63. Esposito E., Ravani L., Mariani P., Huang N., Boldrini P., Drechsler M., Valacchi G., Cortesi R., Puglia C.: Effect of nanostructured lipid vehicles on percutaneous absorption of curcumin. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 2013, 86(2): 121–132.
64. Baloglu E., Karavana S. Y., Senyigit Z. A., Hilmioglu-Polat S., Metin D. Y., Zekioglu O., Guneri T., Jones D. S.: In-situ gel formulations of econazole nitrate: preparation and in-vitro and in-vivo evaluation. *J. Pharm. Pharmacol.* 2011, 63(10): 1274–1282.
65. Martín-Villena M. J., Fernández-Campos F., Calpena-Campmany A. C., Bozal-de Febrer N., Ruiz-Martínez M. A., Clares-Naveros B.: Novel microparticulate systems for the vaginal delivery of nystatin: Development and characterization. *Carbohydr. Polym.* 2013, 94: 1–11.
66. Pereira R. R. D. A., Godoy J. S. R., Svidzinski T. I. S., Brushi M. L.: Preparation and Characterization of Mucoadhesive Thermoresponsive Systems Containing Propolis for the Treatment of Vulvovaginal Candidiasis. *J. Pharm. Sci.* 2013, 102(4): 1222–1234.
67. Li N., Yu M., Yang L. D. J., Dong A.: Thermosensitive hydrogel of hydrophobically-modified methylcellulose for intravaginal drug delivery. *J. Mater. Sci: Mater. Med.* 2012, 23: 1913–1919.
68. Park Y. J., Yong C. S., Kim H. M., Rhee J. D., Oh Y. K., Kim C. K., Choi H. G.: Effect of sodium chloride on the release, absorption and safety of diclofenac sodium delivered by poloxamer gel. *Int. J. Pharm.* 2003, 263: 105–111.
69. Koffi A. A., Agnely F., Ponchel G., Grossiord J. L.: Modulation of the rheological and mucoadhesive properties of thermosensitive poloxamer-based hydrogels intended for the rectal administration of quinine. *Eur. J. Pharm. Sci.* 2006, 27: 328–335.
70. Yuan Y., Cui Y., Zhang L., Zhu H., Guo Y. S., Zhong B., Hu X., Zhang L., Wang X., Chen L.: Thermosensitive and mucoadhesive in situ gel based on poloxamer as new carrier for rectal administration of nimesulide. *Int. J. Pharm.* 2012, 430: 112–119.
71. Oh S. H., Kim J. K., Song K. S., Noh S. M., Ghil S. H., Yuk S. H., Lee J. H.: Prevention of postsurgical tissue adhesion by antiinflammatory drug-loaded Pluronic mixtures with sol-gel transition behavior. *J. Biomed. Mater. Res. Part A* 2005, 72(3): 306–316.
72. Raymond J., Metcalfe A., Salazkin I., Schwarz A.: Temporary vascular occlusion with poloxamer 407. *Biomaterials* 2004, 25: 3983–3989.
73. Mylonas D., Vidal M. D., De Kok I. J., Moriarity J. D., Cooper L. F.: Investigation of a Thermoplastic Polymeric Carrier for Bone Tissue Engineering Using Allogeneic Mesenchymal Stem Cells in Granular Scaffolds. *J. Prosthodont.* 2007, 16(6): 421–430.
74. Wang Y., Zhao L., Hantash B. M.: Support of human adipose-derived mesenchymal stem cell multipotency by a poloxamer-octapeptide hybrid hydrogel. *Biomaterials* 2010, 31: 5122–5130.
75. Pereira G.G., Santos-Oliveira R., Albernaz M. S., Canema D., Weismüller G., Bede Barros E., Magalhães L., Madruga Lima-Ribeiro M. H., Raffin Pohlmann A., Guterres S. S.: Microparticles of Aloe vera/vitamin E/chitosan: Microscopic, a nuclear imaging and an in vivo test analysis for burn treatment. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 2013, 86(2): 292–300.