

„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 2017 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).



Czasopismo jest także indeksowane w Index Copernicus (ICV=34,80) oraz umieszczone na liście czasopism punktowanych Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego (8 pkt).

WSZELKIE PRAWA ZASTRZEŻONE

KOMITET REDAKCYJNY

dr hab. Iwona Arabas (Warszawa),
dr Lucyna Bułaś (Sosnowiec),
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. Elżbieta Mikiciuk-Olasik,
prof. dr hab. Miguel das Neves Afonso Cavaco (Lisbona, Portugalia),
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),
prof. dr hab. Małgorzata Sznitowska,
prof. Lidia Tajber (Dublin, Irlandia),
dr Elwira Telejko (Białystok),
prof. dr hab. Marek Wesołowski (Gdańsk),
prof. dr hab. Anna Wiela-Hojeńska,
prof. dr hab. Witold Wieniawski (Warszawa),
dr hab. Katarzyna Winnicka (Białystok),
prof. dr hab. Andriy Zimenkovsky (Lwów, Ukraina),
dr hab. Agnieszka Zimmermann

REDAKCJA

Redaktor naczelny: dr hab. Bożena Karolewicz
Redaktor statystyczny: dr Dominik Marciniak
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: Joanna Czarnecka

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

Nakład: 3500 egz.

Printed on acid-free paper.

Spis treści

- 3 TERAPIA I LEKI** · Brexpiprazol – nadzieja w leczeniu schizofrenii
Anna Rutecka, Krzesimir Ciura, Joanna Nowakowska
- 9 TERAPIA I LEKI** · Prewencja pierwotna chorób sercowo-naczyniowych
Sylwia Derbiszewska, Magda Mazurek, Bartosz Kucharski, Robert Derbiszewski, Małgorzata Mazurek-Mochol, Bolesław Banach
- 13 HISTORIA FARMACJI** · Władysław Szczepański – przewodniczący Oddziału Olsztyńskiego Polskiego Towarzystwa Farmaceutycznego w latach 1973–1982
Janina Murawska, Elżbieta Kuriata
- 17 HISTORIA FARMACJI** · Preparaty lecznicze z szesnasto-osiemnastowiecznych aptek (według napisów aptecznych na majolikach z kolekcji Grabowskiego w krakowskim Muzeum Farmacji)
Iwona Dymarczyk
- 25 WSPOMNIENIA** · „Żyć w zgodzie z ludźmi i naturą” – maksyma życiowa Profesora Stanisława Kohlmünzera (1919–2001). W piętnastą rocznicę śmierci
Halina Ekiert, Karolina Turcza
- 30 AKTY NORMATYWNE** · Opracowanie aktów delegowanych do dyrektywy ds. leków sfałszowanych (*Falsified Medicines Directive*) dla polskiego systemu ochrony zdrowia, ze wskazaniem najważniejszych zmian w Prawie Farmaceutycznym
Piotr Merks, Damian Świeczkowski, Bartłomiej Sasin, Jerzy Krysiński, Katarzyna Krupa

Farmacja po dyplomie

- 44 TERAPIA I LEKI** · Buprenorfina: alternatywa dla metadonu w terapii substytucyjnej uzależnienia od opioidów
Jadwiga Zalewska-Kaszubska
- 50 PRAKTYKA FARMACEUTYCZNA** · Wywiad motywujący w praktyce aptekarza. Jak farmaceuta może wspierać pacjenta w prozdrowotnej zmianie?
Anna Dworakowska
- 55 TECHNOLOGIA POSTACI LEKU** · Promotory wchłaniania – substancje wpływające na przenikanie leków przez skórę
Maciej Karolak, Artur Tyburski, Jerzy Krysiński
- 61 CHEMIA LEKÓW** · Furanosteroidy – naturalne i syntetyczne cytostatyki
Joanna Nowakowska, Krzesimir Ciura

Table of Contents

- 3 THERAPY AND DRUG** · Brexpiprazole – a hope in the treatment of schizophrenia
Anna Rutecka, Krzesimir Ciura, Joanna Nowakowska
- 9 THERAPY AND DRUG** · Primary prevention of cardiovascular diseases
Sylwia Derbiszewska, Magda Mazurek, Bartosz Kucharski, Robert Derbiszewski, Małgorzata Mazurek-Mochol, Bolesław Banach
- 13 HISTORY OF PHARMACY** · Władysław Szczepański – Chair of the Polish Pharmaceutical Society's Regional Branch in Olsztyn between 1973–1982
Janina Murawska, Elżbieta Kuriata
- 17 HISTORY OF PHARMACY** · Pharmaceutical formulations from sixteenth–eighteenth centuries pharmacies (according to pharmaceutical inscriptions on maiolica dishes from the collection Grabowski in Krakow Museum of Pharmacy)
Iwona Dymarczyk
- 25 MEMORIES** · „To live in agreement with people and nature” – the life motto of Professor Stanisław Kohlmünzer (1919–2001). On the 15th anniversary of his death
Halina Ekiert, Karolina Turcza
- 30 NORMATIVE ACTS** · Falsified Medicines Directive (FMD) „Delegated Act” – non-official translation, commentary and impact on Polish pharmaceutical law
Piotr Merks, Damian Świeczkowski, Bartłomiej Sasin, Jerzy Krysiński, Katarzyna Krupa

Postgraduate pharmacy

- 44 THERAPY AND DRUG** · Buprenorphine: an alternative to methadone replacement therapy for opioid dependence
Jadwiga Zalewska-Kaszubska
- 50 PHARMACEUTICAL PRACTICE** · Motivational interviewing in pharmacy practice: How pharmacists can help patients in healthy change
Anna Dworakowska
- 55 TECHNOLOGY OF DRUG FORM** · Permeation enhancers – substances affecting the penetration of drugs through the skin
Maciej Karolak, Artur Tyburski, Jerzy Krysiński
- 61 DRUG CHEMISTRY** · Furanosteroids – natural and synthetic cytostatics
Joanna Nowakowska, Krzesimir Ciura

Brexpiprazol – nadzieja w leczeniu schizofrenii

Anna Rutecka, Krzesimir Ciura, Joanna Nowakowska

Katedra i Zakład Chemii Fizycznej Wydziału Farmaceutycznego Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego

Adres do korespondencji: Krzesimir Ciura, Katedra i Zakład Chemii Fizycznej Wydziału Farmaceutycznego, Gdański Uniwersytet Medyczny, Al. Gen. J. Hallera 107, 80-416 Gdańsk, e-mail: krzesimir.ciura@gmail.com

Wstęp

Schizofrenia jest ciężką, przewlekłą i wyniszczającą chorobą psychiczną, która dotyka około 1% populacji na całym świecie [1]. W krajach rozwiniętych jest 4. co do częstości przyczyną niepełnosprawności wśród ludzi w wieku 15–44 lat [2]. Choć istnieją różne formy schizofrenii, objawy choroby można podzielić na objawy pozytywne (urojenia, omamy, podniecenie), objawy negatywne (apatia, stępienie afektywne, zubożenie wypowiedzi) oraz objawy poznawcze (deficyty uwagi, zaburzenia pamięci) [3]. Pacjenci cierpiący na schizofrenię mają zazwyczaj długotrwałe, głębokie zaburzenia psychosocjalne, są wycofani i niezdolni do funkcjonowania w społeczeństwie oraz do nawiązywania relacji z innymi ludźmi [2]. Objawy choroby związane są ze zmianami aktywności różnych obszarów mózgu. Niejasne jest jednak dotąd, jakie procesy odpowiedzialne są za powstawanie tych zmian aktywności. Uznaje się, że u osób cierpiących na schizofrenię zaburzona jest równowaga pomiędzy neuroprzekaźnikami w mózgu. Objawy pozytywne, jak np. omamy wzrokowe, mogą być związane z nadmierną stymulacją niektórych regionów mózgu przez dopaminę, natomiast objawy negatywne mogą być spowodowane obniżeniem aktywności tego neuroprzekaźnika w innych regionach [4].

Przebieg choroby różni się u poszczególnych pacjentów (**rycina 1**). Zasadniczo jest on długotrwały (przewlekły), a ostre, krótkotrwałe epizody, w trakcie których nasilone są objawy psychotyczne, występują między dłuższymi okresami, podczas których objawy są mniej nasilone lub nieobecne. Objawy negatywne lub zaburzenia poznawcze często obecne są w obu okresach choroby [4]. Częstość występowania schizofrenii jest mniej więcej taka sama u kobiet i u mężczyzn, jednak u płci męskiej pojawia się ona średnio 3–5 lat wcześniej. Początek choroby występuje najczęściej

Brexpiprazole – a hope in the treatment of schizophrenia · Over the last 100 years methods of treating schizophrenia has entirely changed. Before the year 1930 the treatment was based on isolation and keeping patients in hospitals. Presently the essential of treatment is pharmacological therapy with antipsychotic drugs. In the last 50 years, a variety of first, second and third generation drugs have been developed. In 2015, Brexpiprazole (Rexulti) had been approved by FDA as drug to be used by adults in treatment of schizophrenia and depression. Brexpiprazole was invented by Otsuka Pharmaceutical Co. and it is considered to be aripiprazole's follower, which until recently had been the only available partial agonist of D₂ receptor.

Keywords: brexpiprazole, schizophrenia, atypical antipsychotic drugs.

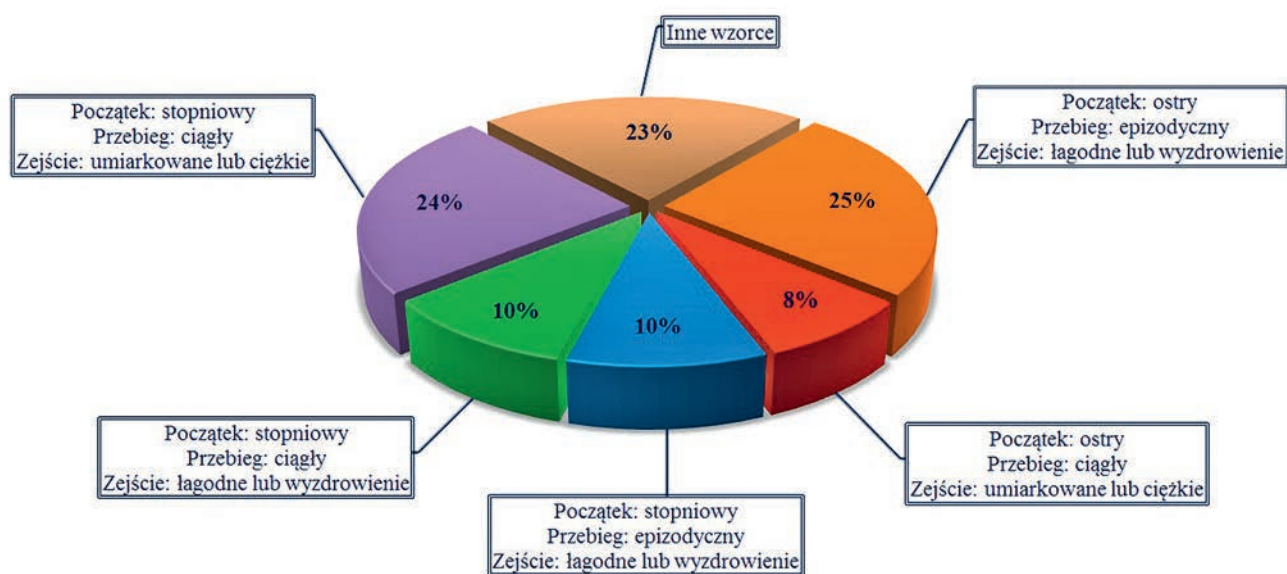
© Farm Pol, 2017, 73(1): 3–8

ok. 15–25 roku życia, choć może ona wystąpić w każdym wieku.

Historia terapii schizofrenii

Metody leczenia schizofrenii na przestrzeni ostatniego stulecia uległy diametralnej zmianie. Przed 1930 r. podstawą „terapii” była izolacja i przetrzymywanie chorych w szpitalach. W latach 30. XX w. pojawiły się nowe, fizyczne metody leczenia schizofrenii, które uważano za rewolucję w psychiatrii.

Pierwszą z nich było leczenie wstrząsami insulinowymi. Metoda została wynaleziona w 1927 r. przez lekarza psychiatrę Manfreda Sakela i polegała na wstrzykiwaniu choremu insuliny, co prowadziło do wystąpienia hipoglikemii i śpiączki, którą następnie przerywano poprzez podanie stężonego roztworu glukozy dożylnie lub przez rurkę donosową. Sakel uważał, że insulina antagonizuje neurologiczne efekty wywołane przez produkty nadnerczy, które odpowiadają za fizjologiczny stan pacjenta.



Rycina 1. Schematy różnych typów przebiegu schizofrenii

Metoda ta była bardzo popularna w latach 40. i 50. XX w. [5].

Kolejną metodą było leczenie schizofrenii za pomocą drgawek, wywoływanych dzięki dożylnemu podaniu metrazolu (Cardiazolu). Terapię tę zainicjował Ladislav Meduna w 1935 r. [6]. Bazując na hipotetycznych założeniach mówiących o tym, że schizofrenia i padaczka to choroby o antagonistycznym charakterze, Meduna oczekiwał, że napady padaczkowe mogą poprawić stan pacjentów chorych na schizofrenię lub nawet całkowicie wyleczyć chorobę [7]. Wyniki badań przeprowadzonych i opublikowanych przez Medunę w 1939 r. wskazywały, że terapia kardiazolowa przyniosła poprawę u 95% pacjentów z ostrym rzutem schizofrenii. Efektywność leczenia była tym mniejsza, im bardziej przewlekły był przebieg choroby [6].

W 1938 r. włoscy lekarze Ugo Cerletti oraz Luco Bini po raz pierwszy przeprowadzili u pacjenta cierpiącego na schizofrenię zabieg elektrowstrząsowy [6]. Polegał on na przepuszczeniu przez mózg pacjenta prądu elektrycznego, wywołującego napad drgawkowy. Terapia elektrowstrząsowa znajduje zastosowanie do dnia dzisiejszego, zarówno w leczeniu schizofrenii, jak również ciężkiej depresji i ostrych stanów maniakalnych [8].

W 1936 r. portugalski neurolog, António Egas Moniz, wprowadził do leczenia procedurę chirurgiczną zwaną lobotomią przedczołową (leukotomią przedczołową). Polegała ona początkowo na wywierceniu dwóch otworów w górnej części czaszki i przecięciu (poprzez wstrzyknięcie alkoholu) włókien nerwowych, które łączyły struktury międzymózgowia z czołowymi płatkami mózgowymi [9, 10]. Moniz do przecinania włókien nerwowych stosował w późniejszym czasie narzędzie medyczne zwane

leukotomem [9]. Uważał, że patologiczne zmiany psychiczne są następstwem utrwalenia ścieżek neuronowych w istocie białej. Twierdził, że przerwanie włókien powoduje dezorganizację tych patologicznych ścieżek, prowadząc do powstania mniej trwałych połączeń, bardziej zbliżonych do normalnych [9]. W tym samym czasie w Stanach Zjednoczonych zabiegi lobotomii przeprowadzał neurochirurg Walter J. Freeman, który w tym celu wbijał szpikułec do łodu przez oczodół pacjenta. Lobotomia była wykonywana na szeroką skalę w latach 40. i wcześniejszych latach 50. XX w. Wprowadzenie do leczenia leków przeciwpsychotycznych, które są aktualnie podstawą kuracji farmakologicznej w leczeniu schizofrenii, spowodowało, że szybko zaprzestano przeprowadzania tego zabiegu [11].

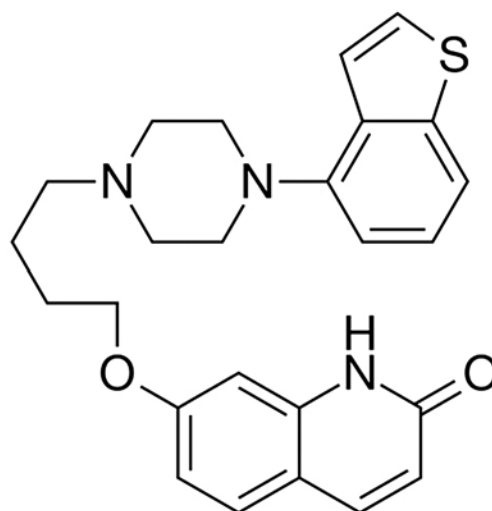
Nieoczekiwane odkrycie chloropromazyny na początku lat 50. XX wieku i zsyntetyzowanie klozapiny w 1961 r. (oraz jej ponowne wprowadzenie do leczenia w 1989 r.) reprezentują dwa główne etapy w farmakoterapii schizofrenii [3]. W ciągu ostatniego półwiecza zostały opracowane liczne leki pierwszej, drugiej i trzeciej generacji, a ogromny wzrost liczby badań w dziedzinie leczenia farmakologicznego schizofrenii rozszerza wiedzę o neurobiologii i neurofarmakologii choroby. Jednakże dokładna etiologia schizofrenii, w tym genetyczne i środowiskowe przyczyny, pozostaje nadal słabo poznana [1].

Obecnie na rynku farmaceutycznym dostępnych jest wiele leków przeciwpsychotycznych stosowanych w leczeniu schizofrenii. Mimo że istniejące leki przeciwpsychotyczne są często skuteczne w leczeniu objawów pozytywnych, mają niewielki wpływ na objawy negatywne i deficyty poznawcze [1]. Istotnym aspektem podczas leczenia schizofrenii są

również działania niepożądane występujące podczas stosowania farmakoterapii. Nowsze atypowe leki przeciwpsychotyczne są zarówno skuteczne, jak i istnieje mniejsze prawdopodobieństwo wystąpienia działań niepożądanych, takich jak: objawy pozapiramidowe (EPS) (związane z typowymi lekami przeciwpsychotycznymi) i agranulocytoza (związana ze stosowaniem klozapiny). Nie są one jednak całkowicie pozbawione skutków ubocznych. Podczas ich stosowania obserwuje się zwiększenie masy ciała, co z kolei podwyższa ryzyko wystąpienia cukrzycy i zaburzeń metabolicznych, w tym wzrostu poziomu cholesterolu, triglicerydów i glukozy [2]. A zatem z uwagi na specyfikę choroby, jej niejednorodność, a także indywidualną odpowiedź i tolerancję pacjenta na lek, cały czas poszukuje się nowych możliwości terapii [12]. W latach 2010–2015 w USA zostały zarejestrowane przez Amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków (*Food and Drug Administration*, FDA) trzy nowe leki przeciwpsychotyczne do stosowania w leczeniu schizofrenii: lurazydona, kariprazyna i breksipiprazol [13].

Zastosowanie terapeutyczne breksipiprazolu

Breksipiprazol (7-{4-[4-(benzo[b]tiofen-4-yl)piperazin-1-yl]butoxy}chinolin-2(1H)-on) został w 2015 r. zatwierdzony przez FDA jako lek do stosowania w leczeniu schizofrenii i depresji u dorosłych (**rycina 2**). Wynaleziony został przez Otsuka Pharmaceutical Co. i jest uważany za następcę aripiprazolu – do niedawna jedyne go częściowego agonisty receptora D_2 [14, 15]. Lek dostępny jest pod nazwą handlową Rexulti i występuje w dawkach 0,25; 0,5; 1, 2, 3 i 4 mg. Zalecana dawka początkowa w leczeniu schizofrenii wynosi 1 mg raz dziennie (od pierwszego do czwartego dnia leczenia). Zalecaną dawką docelową jest natomiast 2–4 mg raz na dobę. Schemat dawkowania w leczeniu schizofrenii ilustruje **rycina 3**. U pacjentów z umiarkowaną lub ciężką niewydolnością



Rycina 2. Struktura chemiczna breksipiprazolu

wątroby lub nerek, u osób będących słabymi metabolizatorami enzymu CYP2D6, a także u osób przyjmujących jednocześnie inne leki będące inhibitorami CYP3A4 lub CYP2D6 bądź silnymi induktorami CYP3A4 zaleca się modyfikację dawkowania [16].

Mechanizm działania i farmakodynamika

Breksipiprazol jest atypowym lekiem przeciwpsychotycznym o mechanizmie działania w leczeniu schizofrenii i depresji nie do końca poznany, jednakże jego skuteczność może być tłumaczona częściowym agonizmem w stosunku do receptorów dopaminowych D_2 oraz serotoninowych $5-HT_{1A}$, a także silnym antagonizmem w stosunku do receptorów serotoninowych $5-HT_{2A}$ [16, 17]. Lek ten wykazuje wysokie powinowactwo (stała wiązania $K_i < 1$ nM) do receptorów $5-HT_{1A}$, $5-HT_{2A}$, D_2 , α_{1B} i α_{2C} , natomiast nieco niższe ($K_i > 1$ nM) do receptorów $5-HT_{2B}$, $5-HT_7$, D_3 , α_{1A} i α_{1D} . Breksipiprazol działa jako częściowy agonista receptorów $5HT_{1A}$, D_2 i D_3 , a także jako antagonist receptorów $5-HT_{2A}$, receptorów $5-HT_{2B}$, $5-HT_7$,



Rycina 3. Zalecany schemat dawkowania breksipiprazolu (Rexulti) w leczeniu schizofrenii

α_{1A} , α_{1B} , α_{1D} i α_{2C} . Ponadto breksipirazol wykazuje umiarkowane powinowactwo do receptorów histaminowych H_1 i bardzo niskie powinowactwo do receptorów muskarynowych M_1 [16, 17].

W porównaniu z aripiprazolem, breksipirazol charakteryzuje się mniejszą aktywnością wewnętrzną w stosunku do receptorów dopaminowych D_2 , natomiast większym powinowactwem do receptorów serotoninowych $5-HT_{1A}$ i $5-HT_{2A}$ oraz receptorów adrenergicznych α_{1B} i α_{2C} [12].

Farmakokinetyka

Po podaniu pojedynczej dawki doustnej maksymalne stężenie breksipirazolu w osoczu zostało osiągnięte w ciągu 4 godzin, a bezwzględna

biodostępność wynosiła 95%. Stężenie stacjonarne (dawkowanie nie zostało podane) zostało osiągnięte w 10–12 dniu podawania leku [16]. Breksipirazol po podaniu dożylnym ma dużą objętość dystrybucji i jest silnie wiązany z białkami osocza (>99%), a stopień związania nie zależy od funkcji wątroby czy nerek. Metabolizm breksipirazolu *in vivo* zachodzi głównie przy pomocy enzymów CYP3A4 i CYP2D6, a głównym metabolitem jest DM-3411, jednak uważa się, że nie jest on aktywny terapeutycznie [17].

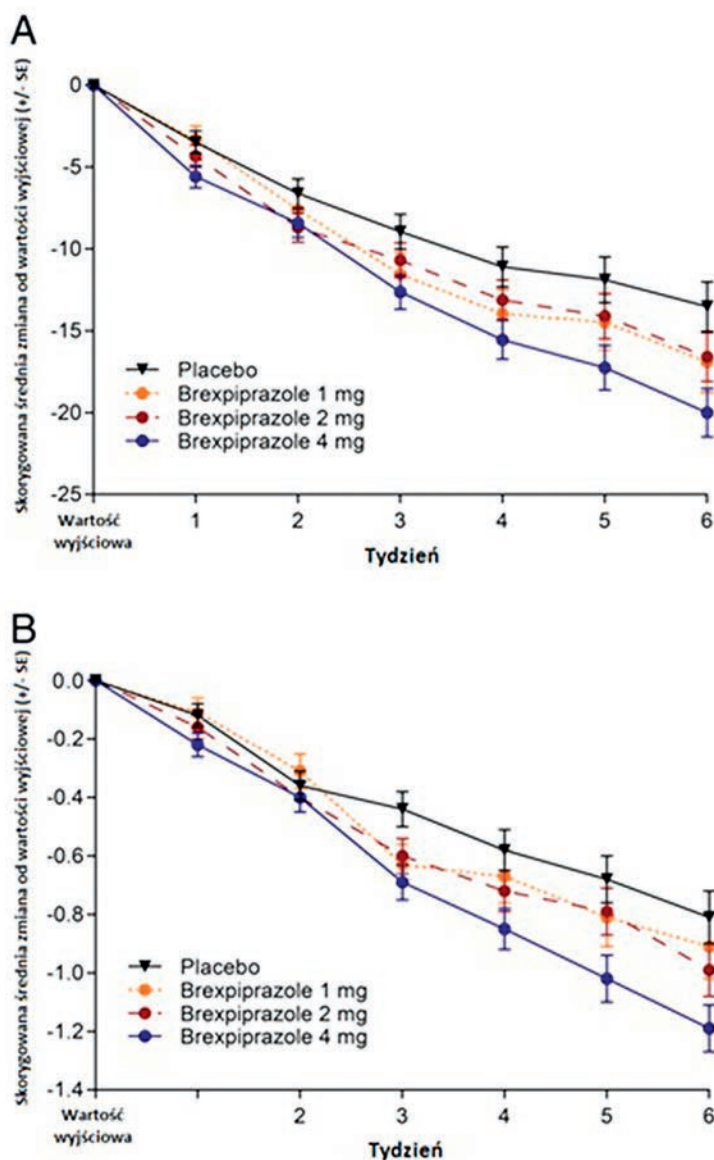
Po podaniu doustnym pojedynczej dawki breksipirazolu znakowanego radioaktywnym węglem ^{14}C , 25% dawki stwierdzono w moczu, natomiast 46% w kale; odpowiednio mniej, tj. <1% i ok. 14%, zostało wydalone w formie niezmiennionej z moczem i kałem [16]. Breksipirazol posiada pozorny klirens 19,8 ml/h/kg po podaniu doustnym pojedynczej dawki, natomiast po wielokrotnym podawaniu raz na dobę, w końcowej fazie eliminacji, okres półtrwania dla breksipirazolu i jego głównego metabolitu (DM-3411) wynosił odpowiednio 91 i 86 godz. [16].

Skuteczność w leczeniu schizofrenii

Skuteczność breksipirazolu w leczeniu schizofrenii u osób dorosłych wykazano w dwóch 6-tygodniowych, randomizowanych, podwójnie zaślepionych, kontrolowanych placebo, międzynarodowych badaniach, które przeprowadzono u pacjentów ze zdiagnozowaną schizofrenią [16]. Były to badania VECTOR (NCT01396421) i BEACON (NCT01393613) [18, 19]. W obu badaniach pacjenci zostali losowo podzieleni na 4 grupy. W badaniu BEACON każda grupa otrzymywała odpowiednio breksipirazol w dawkach 1, 2 lub 4 mg/dobę lub placebo, natomiast w badaniu VECTOR – breksipirazol w dawkach 0,25, 2 i 4 mg (dawkę 0,25 mg przypuszczalnie określono jako nieskuteczną) lub placebo [18, 19]. Skuteczność leczenia oceniano m.in. za pomocą Skali Objawów Pozytywnych i Negatywnych PANSS (*Positive and Negative Syndrome Scale*) oraz skali ogólnego wrażenia klinicznego mierzącej ciężkość obecnych objawów (*Clinical Global Impression – Severity of Illness*, CGI-S).

Wyniki leczenia w skali PANSS:

W obu badaniach po 6 tygodniach leczenia w grupach otrzymujących breksipirazol w dawkach 2 mg i 4 mg odnotowano średnią większą poprawę w skali PANSS niż w grupie otrzymującej placebo. Analizując poszczególne dawki, breksipirazol podawany w dawce 4 mg/dzień zapewnił w obu badaniach większą średnią poprawę w skali PANSS niż placebo. Sytuacja przedstawia się nieco inaczej w grupach pacjentów, którzy przyjmowali



Rycina 4. Wyniki badania BEACON. Wykresy przedstawiają średnią zmianę punktacji w skali PANSS (A) i CGI-S (B) od początku badania do 6. tygodnia.; SE- odchylenie standardowe

Tabela 1. Działania niepożądane, które wystąpiły u $\geq 2\%$ pacjentów leczonych preparatem REXULTI i obserwowanych z większą częstością niż u pacjentów przyjmujących placebo

Działanie niepożądane	REXULTI				
	Placebo (N=368)	1 mg/dzień (N=120)	2 mg/dzień (N=368)	4 mg/dzień (N=364)	Ogółem REXULTI (N=852)
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe					
niestrawność	2%	6%	2%	3%	3%
biegunka	2%	1%	3%	3%	3%
Badania					
przyrost masy ciała	2%	3%	4%	4%	4%
wzrost poziomu fosfokinazy kreatynowej we krwi	1%	4%	2%	2%	2%
Zaburzenia ze strony układu nerwowego					
akatyżja	5%	4%	5%	7%	6%
dreszcze	1%	2%	2%	3%	3%
sedacja	1%	2%	2%	3%	2%

breksipirazol w dawce 2 mg dziennie. W badaniu VECTOR breksipirazol podawany w dawce 2 mg/dzień był znacznie bardziej skuteczny niż placebo (większa poprawa w skali PANSS), jednak w badaniu BEACON różnice te nie były statystycznie istotne. Po podaniu dawki 1 mg/dzień (badanie BEACON) w końcowym punkcie leczenia obserwowano poprawę wyników w skali PANSS, natomiast dawka breksipirazolu 0,25 mg/dzień (badanie VECTOR) okazała się nieskuteczna (tak jak zakładano na początku badania) [16, 18, 19].

Wyniki leczenia w skali CGI-S

Podobnie jak w przypadku skali PANSS, badanie VECTOR wykazało, że breksipirazol podawany w dawkach 2 mg i 4 mg dziennie zapewnia po 6 tygodniach leczenia większą średnią poprawę w skali CGI-S niż placebo (uwzględniając także wyniki dla poszczególnych dawek). W badaniu BEACON po 6 tygodniach leczenia, w grupie otrzymującej breksipirazol w dawce 4 mg/dobę, osiągnięto znacznie większą poprawę w skali CGI-S w porównaniu z grupą otrzymującą placebo. Wnioski dotyczące wyników leczenia breksipirazolem w dawkach 1 mg/dzień i 0,25 mg/dzień w skali CGI-S były takie same, jak w skali PANSS [18, 19]. Wyniki leczenia w badaniu BEACON, zarówno w skali PANSS, jak i w skali CGI-S, przedstawia **rycina 4** [18, 19].

Działania niepożądane

Breksipirazol jest lekiem na ogół dobrze tolerowanym przez pacjentów leczonych na schizofrenię. Bezpieczeństwo stosowania preparatu Rexulti (breksipirazol) u pacjentów cierpiących na schizofrenię oceniano podczas dwóch 6-tygodniowych,

kontrolowanych placebo badań, w czasie których podawano pacjentom preparat Rexulti (breksipirazol) w dawkach 1, 2 lub 4 mg/dzień. Najczęstszym działaniem niepożądanym występującym w grupie badanych była akatyza (4–7%, w zależności od dawki dobowej) [16]. Inne zgłoszone działania niepożądane zostały przedstawione w **tabeli 1**.

Podsumowanie

Schizofrenia jest ciężką chorobą psychiczną charakteryzującą się mnogością i złożonością objawów, a jej przebieg może wyglądać odmiennie u poszczególnych pacjentów. Z tego względu na przestrzeni lat poszukiwano nowych metod leczenia, które pozwalałyby pacjentom na normalne funkcjonowanie w społeczeństwie. Leczenie schizofrenii opiera się aktualnie na stosowaniu leków przeciwpsychotycznych, które jednak nie spełniają wszystkich pokładanych w nich nadziei. Poszukuje się zatem nowych struktur chemicznych, które byłyby skuteczne w leczeniu zarówno pozytywnych, jak i negatywnych objawów schizofrenii, jednocześnie będących lekami bezpiecznymi, niewywołującymi ciężkich działań niepożądanych. Jednym z najnowszych leków zarejestrowanych do stosowania w leczeniu schizofrenii jest breksipirazol, zaliczany do atypowych leków przeciwpsychotycznych. Jest to związek chemiczny o nie do końca poznanym mechanizmie działania. Jest jednak dobrze tolerowany przez pacjentów oraz wpływa na objawy pozytywne i negatywne, dzięki czemu może być on nadzieją w leczeniu schizofrenii i szansą na lepszą jakość życia ludzi dotkniętych tą chorobą.

Otrzymano: 2016.11.29 · Zaakceptowano: 2016.12.05

Písmiennictwo

1. Miyamoto S., Miyake N., Jarskog L.F., Fleischhacker W.W., Lieberman J.A.: Pharmacological treatment of schizophrenia: A critical review of the pharmacology and clinical effects of current and future therapeutic agents, *Mol Psychiatry* 2012, 17(12): 1206–1227.
2. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002713/WC500164684.pdf (stan z 19.11.2016).
3. George M., Amrutheshwar R., Rajkumar R.P., Kattimani S., Dkhar S.A.: Newer antipsychotics and upcoming molecules for schizophrenia, *Eur J Clin Pharmacol.* 2013, 69(8): 1497–1509.
4. <https://www.lundbeck.com/upload/pl/files/pdf/Poradniki/schizofreiniaporadnik.pdf> (stan z 19.11.2016).
5. Jones K.: Insulin coma therapy in schizophrenia, *J R Soc Med.* 2000, 93(3): 147–149.
6. Zyss T., Hese R.T., Zięba A.: Shock therapy in psychiatry – Historical feature | [Terapia wstrząsowa w psychiatrii – Rys historyczny], *Psychiatr Pol.* 2008, 42(6): 797–818.
7. Baran B., Bitter I., Ungvari G.S., Gazdag G.: The birth of convulsive therapy revisited: A reappraisal of László Meduna's first cohort of patients, *J Affect Disord.* 2012, 136(3): 1179–1182.
8. <http://www.mentalhealthamerica.net/ect> (stan na 19.11.2016).
9. Braslow J.T.: History and Evidence-Based Medicine: Lessons from the History of Somatic Treatments from the 1900s to the 1950s, *Ment Health Serv Res.* 1999, 1(4): 231–240.
10. Reitan R.M., Wolfson D.: A selective and critical review of neuropsychological deficits and the frontal lobes, *Neuropsychol Rev.* 1994, 4(3): 161–198.
11. Kalat J.W.: *Biological psychology*. Wyd. 9. Belmont: Wadsworth/Thomson Learning, 2007.
12. Citrome L.: Brexpiprazole for schizophrenia and as adjunct for major depressive disorder: a systematic review of the efficacy and safety profile for this newly approved antipsychotic – what is the number needed to treat, number needed to harm and likelihood to be helped or harmed? *Int J Clin Pract.* 2015, 69(9): 978–997.
13. <http://www.centerwatch.com/drug-information/fda-approved-drugs> (stan na 19.11.2016).
14. McKeage K.: Adjunctive brexpiprazole: A review in major depressive disorder, *CNS Drugs.* 2016, 30(2): 91–99.
15. Goff D.C.: Brexpiprazole: A new antipsychotic following in the footsteps of aripiprazole, *Am J Psychiatry* 2015, 172(9): 820–821.
16. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/205422s000lbl.pdf (stan na 19.11.2016).
17. Greig, S.L.: Brexpiprazole: First Global Approval, *Drugs* 2015, 75(14): 1687–1697.
18. Kane J.M., Skuban A., Ouyang J., Hobart M., Pfister S., McQuade R.D., Nyilas M., Carson W.H., Sanchez R., Eriksson H.: A multicenter, randomized, double-blind, controlled phase 3 trial of fixed-dose brexpiprazole for the treatment of adults with acute schizophrenia, *Schizophr Res.* 2015, 164(1–3): 127–135.
19. Correll C.U., Skuban A., Ouyang J., Hobart M., Pfister S., McQuade R.D., Nyilas M., Carson W.H., Sanchez R., Eriksson H.: Efficacy and safety of brexpiprazole for the treatment of acute schizophrenia: A 6-week randomized, double-blind, placebo-controlled trial, *Am J Psychiatry* 2015, 172(9): 870–880.

Prewencja pierwotna chorób sercowo-naczyniowych

Sylwia Derbiszewska¹, Magda Mazurek¹, Bartosz Kucharski¹, Robert Derbiszewski¹, Małgorzata Mazurek-Mochol², Bolesław Banach¹

¹ Katedra Fizjologii Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie

² Zakład Periodontologii Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie

Adres do korespondencji: Bolesław Banach, ul. Powst. Wlkp. 72, 70-111 Szczecin, e-mail: pawand@poczta.onet.pl

Prewencja pierwotna

Pierwotna profilaktyka ma na celu osiągnięcie takiego stanu zdrowia, który nie pozwoli na rozwinięcie się czynników ryzyka. *American Heart Association* (AHA) zapoczątkowała strategię profilaktyki pierwotnej, której celem jest zmniejszenie śmiertelności o 20% z powodu zawału serca i udaru mózgu do 2020 r. Program składa się ze zdrowego stylu życia (wysiłek fizyczny, dieta bogata w owoce i warzywa, niepalenie tytoniu, BMI <25 kg/m²) oraz kontroli ciśnienia tętniczego, cholesterolu, glikemii. Parametry te, zwane Life Simple 7, sprzyjają profilaktyce pierwotnej. Należą do nich:

- 1) niepalenie lub rzucenie palenia;
- 2) BMI <25 kg/m²;
- 3) ćwiczenia o umiarkowanej intensywności >150 minut (lub 75 minut intensywnego treningu) w każdym tygodniu;
- 4) jedzenie zdrowej żywności: odnosząca się do czynników dietetycznych
 - spożycie sodu <1,5 g / dobę;
 - spożycie słodkich napojów <1litr/tydzień;
 - >4,5 szklanki owoców i warzyw/dzień;
 - >trzy porcje bogatych w błonnik produktów pełnoziarnistych/dzień;
 - >dwie porcje ryby tłustej/tydzień;
- 5) utrzymanie całkowitego cholesterolu (CH) w dawce <200 mg/dl;
- 6) utrzymywanie RR <120/80 mm Hg;
- 7) utrzymanie stężenia glukozy na czczo <100 mg / dl.

Inne zalecenia obejmują > cztery porcje orzechów, roślin strączkowych i nasion/tydzień [1].

Problemem jest jednak fakt, iż niewiele osób, szczególnie w młodym wieku, przestrzega

Primary prevention of cardiovascular diseases · Cardiovascular disease has been the main cause of death in Poland and in the world for many years. The scale of the problem is still very high, even though the mortality because of cardiovascular disease decreased and can even fall more due to primary prevention.

Primary prevention is about controlling or modifying risk factors for coronary artery disease, including people without clinical symptoms of coronary heart disease. Non-modifiable risk factors are those which we have no control over and cannot change, i.e. male gender, age, cardiovascular disease history in family. The second group are modifiable risk factors, which we have an influence on and can change. They include: smoking, dyslipidemia, hypertension, diabetes, obesity, metabolic syndrome. Nontraditional risk factors evaluation include: the level of C-reactive protein (CRP), total cholesterol, HDL cholesterol, LDL cholesterol, triglycerides, lipoprotein associated with phospholipase A2 (Lp-PLA2), fibrinogen, lipoprotein (a) [Lp (a)], level of plasminogen activator inhibitor (PAI-1), interleukin-6 (IL-6) and imaging CIMT (carotid artery intima-media complex thickness) and CAC (scoring system of coronary artery calcification).

Keywords: cardiovascular diseases, prevention, dyslipidemia.

© Farm Pol, 2017, 73(1): 9–12

ww. zasad. Utrata masy ciała o 15% lub więcej, zmiana diety i stylu życia, zwłaszcza ćwiczenia fizyczne, drastycznie zmniejszają ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych (do 45%) i równocześnie obniżają poziom CRP [2]. U osób palących tytoń, otyłych, z nadciśnieniem tętniczym, miażdżycy zaczyna się w młodym wieku i rozwija się przez całe życie. Gdyby ci ludzie weszli w wiek średni bez czynników ryzyka, ich układ krążenia byłby chroniony znacznie lepiej, co wydłużyłoby ich długość życia o dodatkowe 10 lat.

Choroba niedokrwienna serca zaczyna się w dzieciństwie i rozwija się przez całe życie

Pierwotna i wtórna prewencja podparte są dowodami na to, że miażdżycy zaczyna się w dzieciństwie i rozwija się przez całe życie. W tym samym czasie gromadzone są dowody, że czynniki ryzyka, takie jak otyłość, mają prenatalne początki [3]. Patologia wczesnych stadiów miażdżycy u dzieci i młodzieży jest funkcją tych samych tradycyjnych czynników ryzyka, które wpływają na dorosłych. Obecność czynników ryzyka przyspiesza rozwój choroby, a zapobieganie im hamuje lub nawet zdolne jest do odwrócenia procesu.

Obecnie obserwuje się wzrost otyłości u dzieci i młodzieży, która może zapoczątkować dalszą kaskadę rozwoju ryzyka chorób sercowo-naczyniowych. Otyłość brzuszna jest jednym z czynników rozwoju insulinooporności, natomiast insulinooporność jest jedną z przyczyn cukrzycy typu II. Z otyłością i cukrzycą często współistnieją nadciśnienie tętnicze oraz hiperlipidemia [4]. Te poddające się modyfikacji czynniki zapoczątkowują proces patogenezy miażdżycy, który w kolejnych etapach życia może zostać zastrzony przez inne czynniki, jak np. palenie tytoniu. Im wcześniej rozwiną się smugi tłuszczowe w naczyniach, wczesny objaw miażdżycy bardzo często obserwowany u otyłych młodych dorosłych, tym wcześniej powstaną blaszki miażdżycowe i ich następstwa, takie jak: udary niedokrwienne, zaburzenia psychiczne, choroba wieńcowa.

Wpływ statyn na blaszkę miażdżycową

Zastosowanie ultrasonografii wewnątrznaczyniowej (IVUS), z większą czułością niż koronarografia, zapewnia bezpośredni i odkrywczy sposób oceny wpływu statyn na blaszki miażdżycowe naczyń wieńcowych serca [5]. Istnieje silna zależność liniowa między poziomem LDL-C i rozmiarem blaszek miażdżycowych. Na podstawie jednej ze statyn, rosuvastatyny, można stwierdzić, że zmniejsza ona poziom LDL-C o 53%, a HDL-C podnosi o 15%, przyczyniając się tym samym do zmniejszenia objętości blaszek miażdżycowych w tętnicach, zarówno w tętnicach czystych angiograficznie, jak i w tych dotychczas zmienionych miażdżycowo [6]. Statyny należy włączyć, gdy LDL-C ≥ 190 mg/dl, do rozważenia jest poziom LDL-C = 160–189 mg/dl i nie jest zalecane podawanie statyn u pacjentów z LDL-C < 160 mg/dl, chyba że istnieją dwa czynniki ryzyka lub więcej [7]. Nadrzędnym faktem jest to, że ponieważ większość ludzi nie zmodyfikuje stylu życia, pacjenci z podwyższonym ryzykiem sercowo-naczyniowym będą kwalifikowani do leczenia

statynami. Stwierdzono, że statyny odgrywają wyrażną rolę w prewencji pierwotnej zdarzeń sercowych, jak i śmiertelności. Zaobserwowano, że leczenie statynami obniża ryzyko zdarzeń chorób sercowo-naczyniowych o 33% w porównaniu do pacjentów niestosujących tej terapii [8]. Główna zaleta statyn w prewencji pierwotnej znajduje odzwierciedlenie w niższych liczbach zawału serca zakończonych zgonem. Rosuvastatyna powoduje największy wzrost HDL-C w porównywaniu do innych statyn i z tego powodu może być korzystna, zwłaszcza u kobiet lub u pacjentów z nadwagą i nietolerancją glukozy oraz u palaczy.

HDL-C

HDL-C jest mieszaniną różnorodnych cząstek syntetyzowanych w wątrobie, w jelicie czczym. HDL-C posiada wiele funkcji biologicznych, ale najważniejszą z nich, biorącą udział w prewencji choroby niedokrwiennej serca, jest zdolność do spowolnienia rozwoju procesu miażdżycowego. Związane jest to z odwrotnym transportem cholesterolu (RCT) we krwi. Wykazano odwrotnie proporcjonalną korelację między osoczym stężeniem HDL a zapadalnością na schorzenia układu krążenia. PreB1-HDL, zredukowana lipidowa forma HDL, otrzymuje cholesterol z tętniczych blaszek miażdżycowych przez makrofagi łączące ATP kasetowym transporterem ABCA1. W tych powiększających się cząstkach ApoA-I przyjmuje więcej cholesterolu za pomocą lipazy lipoproteinowej i transportera CETP, by zostać dojrzałą cząstką a1-HDL [9]. Ostatecznie cholesterol powraca do wątroby lub do apoB zawierającego cząstkę akceptorową cholesterolu. ApoA-I w HDL odgrywa główną rolę w RCT: apoA-I działa przeciwmiażdżycowo [10]. Małe peptydy naśladujące kilka cech apoA-I mogłyby zahamować miażdżycę i polepszyć funkcję HDL, nawet bez wzrostu poziomu HDL. Wzrastająca produkcja apoA-I także zwiększa liczbę cząstek preB1-HDL i zapobiega przez to procesowi miażdżycowemu. Razem te cechy zapewniają znaczącą ochronę wielokierunkową przeciwko schorzeniom przeciwłukowym, nie tylko poprzez regulacje lipidowe, ale także przez nielipidowe przeciwutleniacze, mechanizmy przeciwzapalne i przeciwpłytkowe. Bardzo ważne jest również oznaczanie poziomu HDL-C u pacjentów z cukrzycą. Wysoka insulinooporność powoduje zwiększony katabolizm HDL-C, tym samym powodując trudności w podniesieniu poziomu HDL-C u tych pacjentów [11]. Jedną z funkcji HDL-C jest działanie przeciwzapalne [12]. Mają one bowiem zdolność do usuwania obumarłych komórek z miejsca zapalnego lub zakażonego. Ogólnie, wzrost o 1 mg/dl HDL-C jest związany z niższym 3% ryzykiem choroby wieńcowej (CHD) u kobiet

i 2% niższym ryzykiem CHD u mężczyzn [13]. Wysoki poziom HDL-C (≥ 60 mg/dl) jest ochronny, podczas gdy niski poziom HDL-C (≤ 40 mg/dl u mężczyzn i ≤ 50 mg/dl u kobiet) jest niezależnym czynnikiem ryzyka dla przyszłych przypadków sercowo-naczyniowych [14]. Wpływ ten zależy od działania lipoproteiny HDL (w tym jej składowej apo-AI) na wsteczny transport cholesterolu oraz innych lipidów z tkanek do wątroby, gdzie są metabolizowane. Wśród wielu funkcji HDL-C do najważniejszych należy wymienić ochronę śródbłoka naczyń poprzez hamowanie aktywacji komórek zapalnych, np. monocytów, hamowanie aktywacji i agregacji płytek, a pobudzenie produkcji progenitorowych komórek naprawczych śródbłoka. Wszystkie te działania mają na celu wzmocnienie naczyń, a tym samym działają przeciwmiażdżycowo, zapobiegając rozwojowi choroby wieńcowej i wystąpieniu udaru. Należy pamiętać, że poziom HDL-C w naszym organizmie zależy tylko od nas, ponieważ na poziom ten ma wpływ nasz styl życia, masa ciała, ilość spożywanego alkoholu i palenie papierosów.

Ryzyko i znaczenie CRP oraz procesu zapalnego w prewencji i patogenezie

CRP, inaczej białko C-reaktywne, wytwarzane jest głównie przez wątrobę i komórki tłuszczowe, a następnie wydzielane do krwi. Białko to należy do tzw. białek ostrej fazy i jest niczym innym, jak biowskaźnikiem toczącego się w organizmie stanu zapalnego. Do niedawna problem miażdżycy sprowadzano do prostych lipidów i zaburzeń przepływu krwi w naczyniach. Dzisiaj wiemy, że problem jest bardziej złożony, a u jego podstaw leży ogromna rola stanu zapalnego [15]. Wysoki poziom CRP koreluje blisko nie tylko z infekcjami, ale także z chorobami naczyń, nowotworami i chorobami autoimmunologicznymi. Dowód podtrzymujący bliskie zależności poziomu CRP z chorobami naczyń i jego wysoka wartość predykcyjna jest wynikiem zdobywania wiedzy przez długi czas przez wielu badaczy. Istnieją dowody na to, że stężenie CRP odzwierciedla aspekty stanu zapalnego powiązanego ze stylem życia, takie jak: otyłość brzuszna, choroby metaboliczne, brak aktywności fizycznej, spożywanie warzyw i owoców, kwasów omega-3, alkoholu, z których nie każdy może być wychwycony przez inne wskaźniki ryzyka, takie jak LDL [16]. Poziom CRP jest powiązany z zachowaniem zdrowotnym i czynnikami, które były wymieniane przez AHA jako komponenta idealnego zdrowia sercowo-naczyniowego. Związki między otyłością brzuszną, cukrzycą, zespołem metabolicznym a wskaźnikami zapalnymi, jak również relacja między pierwszymi trzema jednostkami z podwyższonym poziomem

CRP są dobrze znane. Tkanka tłuszczowa nie tylko uwalnia IL-6, która stymuluje syntezę CRP, ale sama w sobie jest także znaczącym źródłem CRP. Spadek wagi przy otyłości u kobiet pociąga za sobą spadek CRP i wzrost stężenia adiponektyny, która wykazuje działanie przeciwzapalne, przeciwmiażdżycowe i zwiększające insulinowrażliwość [17]. CRP koreluje z poziomem insuliny. Wiemy, że dieta śródziemnomorska obniża insulinoporność, a co za tym idzie – poziom CRP. Niedawno przeprowadzone badania AHEAD donoszą o ogromnych kohortach otyłych cukrzyków wśród kobiet, u których poziom CRP wyraźnie spadł w odpowiedzi na intensywny styl życia, skutkujący utratą wagi w przeciągu jednego roku.

Podczas gdy wzrost IL-6 i CRP powiązany jest z chorobami, które skracają długość życia, to ich niskie wartości nie są gwarancją braku zachorowania na cukrzycę czy choroby serca, a jedynie mogą odzwierciedlać lepszy stan zdrowia. Badanie Rancho Bernardo pokazało, że wyższe stężenia markerów stanu zapalnego zwiastują krótszy okres przeżycia starszych mężczyzn [18]. W różnych sytuacjach klinicznych, poziom CRP koreluje ze śmiertelnością w wielu przypadkach sercowo-naczyniowych. Metaanaliza 54 prospektywnych badań udowodniła, że CRP lepiej koreluje ze zdarzeniami sercowo-naczyniowymi w przyszłości niż ciśnienie krwi i cholesterol [19].

Utlenione cząsteczki LDL i utlenione fosfolipidy na powierzchni komórek apoptotycznych, rozpoznawane przez receptory zmiatacze makrofagów, mają właściwości prozapalne i aterogenne, a CRP wiąże się do obu poprzez rozpoznawanie części fosforylocholiny w utlenionych fosfolipidach [20]. Układ immunologiczny przejawia się głównie w postaci odporności T-komórkowej, zaangażowanej ściśle z procesem zapalnym występującym w zespole metabolicznym i nadciśnieniu tętniczym, w tych dwóch stanach, w których poziomy CRP są często zwiększone. Klinicznie udział procesu zapalnego może wyjaśniać zależność między wzrostem CRP a wczesną miażdżycą wykrywaną przez CIMT. CRP odgrywa ważną rolę w indukcji różnicowania ludzkich monocytów w kierunku prozapalnego fenotypu M1, co jest istotnym procesem w patogenezie miażdżycy. Transformacja monocytów lub polaryzacja M1 może być uważana jako przełącznik włącz-wyłącz w równowadze pomiędzy procesami pro- i anty-zapalnymi i prowadzić do dojrzewania makrofagów, dalszej ekspresji cytokin prozapalnych i destrukcji tkanek [21].

Podsumowanie

Prewencja pierwotna stanowi bardzo ważny aspekt naszego życia. Dbając o nasze zdrowie już od

wczesnego dzieciństwa, zmniejszamy ryzyko wystąpienia chorób sercowo-naczyniowych w przyszłości. Właściwa dieta, utrzymanie odpowiedniej masy ciała, unikanie palenia tytoniu sprawiają, że w naszym organizmie nie powstają blaszki miażdżycowe, które są przyczyną poważnych zaburzeń krążenia. Modyfikowalne czynniki ryzyka wpływają pośrednio na te niemodyfikowalne czynniki ryzyka, takie jak: stężenie cholesterolu HDL, stężenie cholesterolu LDL, stężenie trójglicerydów, poziom inhibitora aktywatora plazminogenu (PAI-1), interleukiny-6 (IL-6). Należy pamiętać, że wczesne etapy choroby niedokrwiennej serca są bezobjawowe, dlatego tak ważna jest odpowiednia determinacja w unikaniu czynników sprzyjających chorobom sercowo-naczyniowym. Pacjenci z grup zwiększonego ryzyka wymagają zastosowania odpowiedniego leczenia, jak np. statyn, które poprzez działanie pleiotropowe pozwolą zapobiec lub spowolnić proces rozwoju choroby. Prewencja pierwotna to ważny aspekt naszego życia, który pozwoli zmniejszyć ryzyko wystąpienia chorób sercowo-naczyniowych w przyszłości.

Otrzymano: 2016.08.11 · Zaakceptowano: 2016.10.15

Piśmiennictwo

- Lloyd-Jones D.M., Hong Y., Labarthe D., Mozaffarian D., Appel L.J., Van Horn L., Greenland K., Daniels S., Nichol G., Tomaselli G.F., Arnett D.K., Fonarow G.C., Ho P.M., Lauer M.S., Masoudi F.A., Robertson R.M., Roger V., Schwamm L.H., Sorlie P., Yancy C.W., Rosamond W.D., American Heart Association Strategic Planning Task Force and Statistics Committee.: Defining and Setting National Goals for Cardiovascular Health Promotion and Disease Reduction: The American Heart Association's Strategic Impact Goal Through 2020 and Beyond, *Circulation*. 2010, 121(4): 586-613.
- Lavie C.J., Milani R.V., Ventura H.O.: Obesity and cardiovascular disease: risk factor, paradox, and impact of weight loss. *J Am Coll Cardiol*. 2009, 53(21): 1925-1932.
- Vickers M.H., Sloboda D.M.: Prenatal nutritional influences on obesity risk in offspring, *Nutrition and Dietary Supplements* 2010, 2: 137-149.
- Gillum R.F.: Association of serum C-reactive protein and body fat distribution and overweight in Mexican American children. *J Natl Med Assoc*. 2003, 95(7): 545-552.
- Nicholls S.J., Hsu A., Wolski K., Hu B., Bayturan O., Lavoie A., Uno K., Tuzcu E.M., Nissen S.E.: Intravascular ultrasound-derived measures of coronary atherosclerotic plaque burden and clinical outcome. *J Am Coll Cardiol*. 2010, 55(21): 2399-2407.
- Nissen S.E., Nicholls S.J., Sipahi I., Libby P., Raichlen J.S., Ballantyne C.M., Davignon J., Erbel R., Fruchart J.C., Tardif J.C., Schoenhagen P., Crowe T., Cain V., Wolski K., Goormastic M., Tuzcu E.M., ASTEROID Investigators.: Effect of very high-intensity statin therapy on regression of coronary atherosclerosis: the ASTEROID trial. *JAMA*. 2006, 295(13): 1556-1565.
- Grundy S.M., Cleeman J.I., Merz C.N., Brewer H.B. Jr, Clark L.T., Hunninghake D.B., Pasternak R.C., Smith S.C. Jr, Stone N.J., National Heart, Lung, and Blood Institute, American College of Cardiology Foundation, American Heart Association.: The Coordinating Committee of the National Cholesterol Education Program. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines, *Circulation* 2004, 110(2): 227-239.
- Taylor F., Ward K., Moore T.H., Burke M., Davey Smith G., Casas J.P., Ebrahim S.: Statins for the primary prevention of cardiovascular disease, *Cochrane Database Syst Rev*. 2011, 1: CD004816.
- Navab M., Reddy S.T., Van Lenten B.J., Fogelman A.M.: HDL and cardiovascular disease: atherogenic and atheroprotective mechanisms, *Nat Rev Cardiol*. 2011, 8(4): 222-232.
- Navab M., Shechter I., Anantharamaiah G.M., Reddy S.T., Van Lenten B.J., Fogelman A.M.: Structure and function of HDL mimetics, *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2010, 30(2): 164-168.
- Getz G.S., Reardon C.A.: High-density lipoprotein function in regulating insulin secretion: possible relevance to metabolic syndrome, *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2010, 30(8): 1497-1499.
- Vaisar T., Pennathur S., Green P.S., Gharib S.A., Hoofnagle A.N., Cheung M.C., Byun J., et al.: Shotgun proteomics implicates protease inhibition and complement activation in the antiinflammatory properties of HDL, *J Clin Invest*. 2007, 117(3): 746-756.
- Gordon D.J., Probstfield J.L., Garrison R.J., Neaton J.D., Castelli W.P., Knoke J.D., Jacobs D.R. Jr, Bangdiwala S., Tyroler H.A.: High-density lipoprotein cholesterol and cardiovascular disease. Four prospective American studies, *Circulation* 1989, 79(1): 8-15.
- Nicholls S.J., Tuzcu E.M., Sipahi I., Grasso A.W., Schoenhagen P., Hu T., Wolski K., Crowe T., Desai M.Y., Hazen S.L., Kapadia S.R., Nissen S.E.: Statins, high-density lipoprotein cholesterol, and regression of coronary atherosclerosis, *JAMA* 2007, 297(5): 499-508.
- Libby P.: Inflammation in atherosclerosis, *Nature*. 2002, 420(6917): 868-874.
- Selvin E., Paynter N.P., Erlinger T.P.: The effect of weight loss on c-reactive protein: a systematic review, *Arch Intern Med*. 2007, 167(1): 31-39.
- Esposito K., Pontillo A., Di Palo C., Giugliano G., Masella M., Marfella R., Giugliano D.: Effect of weight loss and lifestyle changes on vascular inflammatory markers in obese women: a randomized trial, *JAMA* 2003, 289(14): 1799-1804.
- Wassel C.L., Barrett-Connor E., Laughlin G.: Association of circulating C-reactive protein and interleukin-6 with longevity into the 80s and 90s: The Rancho Bernardo Study, *J Clin Endocrinol Metab*. 2010, 95(10): 4748-4755.
- Kaptoge S., Di Angelantonio E., Lowe G., Pepys M.B., Thompson S.G., Collins R., Danesh J., The Emerging Risk Factors Collaboration.: C-reactive protein concentration and risk of coronary heart disease, stroke, and mortality: an individual participant meta-analysis, *Lancet* 2010, 375(9709): 132-140.
- Chang M.-K., Binder C.H., Torzewski M., Witztum J.L.: C-reactive protein binds to both oxidized LDL and apoptotic cells through recognition of a common ligand: Phosphorylcholine of oxidized phospholipids, *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002, 99(20): 13043-13048.
- Van Royen N., Piek J.J., Schaper W., Fulton W.F.: A critical review of clinical arteriogenesis research, *J Am Coll Cardiol*. 2009, 55(1): 17-25.

Władysław Szczepański – przewodniczący Oddziału Olsztyńskiego Polskiego Towarzystwa Farmaceutycznego w latach 1973–1982



Janina Murawska¹, Elżbieta Kuriata²

¹ Polskie Towarzystwo Farmaceutyczne, Oddział w Olsztynie, Sekcja Historii Farmacji

² Wojewódzki Inspektorat Farmaceutyczny w Olsztynie

Adres do korespondencji: Elżbieta Kuriata, Wojewódzki Inspektorat Farmaceutyczny w Olsztynie, ul. Piłsudskiego 7/9, 10-575 Olsztyn, e-mail: e.kuriata@wif-olsztyn.pl

Władysław Szczepański urodził się 20 września 1922 r. w Kaliszu. Świadczenie dojrzałości uzyskał na tajnych kursach w Gimnazjum i Liceum im. Henryka Sienkiewicza w Częstochowie [1]. Z przedwojennej dokumentacji szkolnej wynika, że uczęszczał do klasy IVa profesora Konstantego Karwana [2]. W czasie okupacji pracował w Częstochowie w warsztatach samochodowych, w elektrowni oraz zakładach przemysłowych. Dzielił losy „Kolumbów”. Doświadczył wojennej udręki i powojennych losów aptekarzy polskich. W napisanym w 1976 r. życiorysie Władysław Szczepański wspomina: „Należałem od 1940 r. do AK, aż do wyzwolenia Częstochowy przez Armię Czerwoną. W 1940 r. przez 2 miesiące byłem więziony przez hitlerowców.” W 1944 r. rozpoczął studia farmaceutyczne na Tajnym Uniwersytecie Ziemi Zachodnich, a po wojnie przeniósł się na Uniwersytet Poznański, gdzie 23 czerwca 1947 r. na Wydziale Farmaceutycznym, przy Wydziale Matematyczno-Przyrodniczym, uzyskał dyplom magistra farmacji [1].

Pracę zawodową rozpoczął w aptece w Częstochowie, następnie w latach 1948–1949 pracował w zakładach „Pemor” w Poznaniu [3]. W 1949 r. był asystentem przy Katedrze Chemii Farmaceutycznej na Uniwersytecie Poznańskim. Rozpoczął pracę doktorską, która została przerwana powołaniem do służby wojskowej. W czasie służby wojskowej pełnił funkcję kierownika apteki wojskowej, pracował również jako nauczyciel fizyki

Władysław Szczepański – Chair of the Polish Pharmaceutical Society's Regional Branch in Olsztyn between 1973–1982

In 1972 Władysław Szczepański moved from Częstochowa to Olsztyn. The reason behind it was relocation due to work. He was approaching 50 years of age, had experience, professional reputation, a PhD in pharmaceutical sciences and significant research experience. He had quickly gained approval amongst the pharmaceutical community and soon, in May 1973, was chosen as the Chair of the Polish Pharmaceutical Society's Regional Branch in Olsztyn. He continued to lead as the Chair until 1982. As, during that time, there was no medical school in the region of former voivodship of Olsztyn, and no professional body had been established, it was the role of the Regional Branch of the Pharmaceutical Society to be the place where pharmacists keen to continue professional development would gather. Dr Szczepański was the one to lead the pharmaceutical development in the region of Olsztyn, as then as of 1976 Ostrołęka and Ciechanów. His most important goal was to 'improve the theoretical and practical skills amongst pharmacists and to promote new academic findings'. He proudly invited everyone to join the Polish Pharmaceutical Society and attend its meetings. In his first year as the Chair, the number of members increased from 120 to 232, so did the number of presentations. Around 1974 new Sections were created including: Section of Hospital Pharmacies, Section of Economics, Section of the History of Pharmacy and in 1976 local subbranches in Ostrołęka and Ciechanów.

Władysław Szczepański was a true passionate of the history of pharmacy. He wrote down biographies of many pharmacists and their pharmacies preventing them from being forgotten about. During his term, 172 essays were presented, 112 conferences were held and the Branch tripled the number of its members.

Keywords: history of pharmacy, biography, passionate.

© Farm Pol, 2017, 73(1): 13–16

i chemii w Ciechocinku oraz zorganizował Laboratorium Badania Wód Mineralnych w Ciechocinku, w którym pracował do grudnia 1953 r. [1].

W wojsku służył do 1957 r., odszedł z wojska w stopniu majora. W 1976 r. otrzymał stopień podpułkownika, a w 2001 nominację na pułkownika [4].

W 1959 r. z Prezydium Wojewódzkiej Rady Narodowej w Katowicach uzyskał zaświadczenie upoważniające do wykonywania zawodu magistra-farmacji (odpowiednik obecnego prawa wykonywania zawodu aptekarza) [5]. W tym samym roku został powołany na zastępcę do spraw aptek i zaopatrzenia farmaceutycznego w Katowickim Zarządzie Aptek Oddział Częstochowa. W latach 1958–1965 wykładał farmakologię w Zasadniczej Szkole Medycznej w Częstochowie. W tym też czasie udzielał się społecznie. Był radnym Częstochowy, pracował na rzecz Komisji Zdrowia i Opieki Społecznej, był członkiem Kolegium Karno-Administracyjnego oraz Komisji Weryfikacyjnej dla farmaceutów województwa katowickiego [1].

W 1962 r. Władysław Szczepański został przewodniczącym Polskiego Towarzystwa Farmaceutycznego Oddziału w Częstochowie, funkcję pełnił do 1972 r. [2]. Powrócił do pracy naukowej i w 1970 r. uzyskał tytuł doktora nauk farmaceutycznych na podstawie dysertacji „Apteki częstochowskie do końca XIX wieku”. Tytuł nadała mu Rada Wydziału Farmaceutycznego Akademii Medycznej w Warszawie. Jego promotorem był doktor i historyk medycyny, współtwórca Głównej Biblioteki Lekarskiej – profesor Stanisław Kopnoka [7].

W 1972 r. Władysław Szczepański przeprowadził się z Częstochowy do Olsztyna. Powodem zmiany miejsca zamieszkania było przeniesienie służbowe w ramach Zarządu Aptek. Otrzymał stanowisko dyrektora Olsztyńskiego Zarządu Aptek, przekształconego w 1976 r. w Przedsiębiorstwo Zaopatrzenia Farmaceutycznego „Cefarm” w Olsztynie. Miał 50 lat, doświadczenie organizacyjne, pozycję zawodową, stopień doktora nauk farmaceutycznych i dorobek naukowy. Szybko zyskał przychylność środowiska farmaceutów i w maju 1973 r. został wybrany na przewodniczącego Oddziału Olsztyńskiego Polskiego Towarzystwa Farmaceutycznego [8]. Funkcję tę pełnił do 1982 r. [9].

W tym czasie na terenie byłego województwa olsztyńskiego nie było uczelni medycznej, nie działał również samorząd zawodowy, wobec czego to Oddział Olsztyński Polskiego Towarzystwa Farmaceutycznego był miejscem, które skupiało wokół siebie aptekarzy zainteresowanych rozwojem zawodowym i naukowym. Tym samym to

przewodniczący Oddziału – Władysław Szczepański wyznaczał kierunki rozwoju aptekarstwa na terenie województwa olsztyńskiego, a od 1976 r. również na terenie województwa ostrołęckiego i ciechanowskiego. Za cel główny stawiał „podnoszenie poziomu naukowego i fachowego farmaceutów oraz propagowanie wśród nich najnowszych zdobyczy naukowych”.

Zapraszał na prelekcje znane osoby z uczelni farmaceutycznych i medycznych. Natomiast wszystkich farmaceutów zachęcał do udziału w spotkaniach naukowych Polskiego Towarzystwa Farmaceutycznego. Już w pierwszym roku przewodniczenia liczba członków Oddziału wzrosła (ze 120 na 232), jak również liczba wygłoszonych referatów (z 6 na 10). W tym okresie w stadium realizacji weszły przepisy dotyczące specjalizacji farmaceutów. Wzrosła frekwencja uczestników posiedzeń naukowych do około 50 osób [8, 10]. Powstała również Sekcja Aptek Szpitalnych, której przewodniczącą została Apolonia Włocko oraz Sekcja Ekonomiki, której przewodniczył Jerzy Małecki. W 1974 r. powstała Sekcja Historii Farmacji, którą kierowała Zofia Stopa, a dwa lata później na jej czele stanął Władysław Szczepański [11]. W 1976 r., po przekształceniu Olsztyńskiego Zarządu Aptek w Przedsiębiorstwo Zaopatrzenia Farmaceutycznego „Cefarm” w Olsztynie, wraz ze zwiększeniem zasięgu o województwa ciechanowskie i ostrołęckie powstały koła terenowe Polskiego Towarzystwa Farmaceutycznego w Ostrołęce i Ciechanowie.

W tym czasie Władysław Szczepański nawiązał ścisłą współpracę z Towarzystwem Historii Medycyny w Olsztynie, pełnił tam funkcję skarbnika, brał udział w międzynarodowych konferencjach m.in. w Niemczech i na Węgrzech [11].

Osoby, które współpracowały z Władysławem Szczepańskim wskazywały na jego talent organizatorski i zainteresowanie nowinkami technicznymi. Między innymi dla celów szkoleniowych zakupił rzutnik do projekcji filmów o tematyce medyczno-farmaceutycznej, które wyświetlał podczas spotkań naukowych, np. „Można było tego uniknąć”, „Przed zawałem”, „Alergia pod mikroskopem”.

Był pasjonatem historii farmacji. Opisał i uchronił od zapomnienia historie aptek na terenie Warmii i Mazur oraz biografie wielu aptekarzy, a także opisał 21 lat działalności Polskiego Towarzystwa Farmaceutycznego w Olsztynie w okresie od powstania, czyli od 1955 r. do 1976 r. W okresie jego przewodniczenia wygłoszono 172 referaty, odbyło się 112 posiedzeń szkoleniowych, a Oddział potroił liczbę członków [8]. Nie zapominał o Częstochowie. W 1981 r. opublikował artykuł o aptece w klasztorze na Jasnej Górze, który

znajduje się w zbiorach bibliotecznych Uniwersytetu Papieskiego Jana Pawła II w Krakowie [12].

W 1982 r. na zebraniu sprawozdawczo-wyborczym Władysław Szczepański oddał przewodniczenie Oddziałowi Olsztyńskiemu Polskiego Towarzystwa Farmaceutycznego na rzecz Czesława Pospiszyła, a sam został delegatem na Walne Zgromadzenie [9].

Wprawdzie jego kadencja przewodniczącego zakończyła się, ale Władysław Szczepański inspirował i nadal inspirował farmaceutów i mieszkańców regionu. Dla uzyskania pełnego obrazu osoby Władysława Szczepańskiego i ogromnej wartości, jaką wniósł do historii Warmii i Mazur, niezbędne jest przedstawienie poniższych zdarzeń.

Osiemnaście lat temu, w dniach od 15 do 17 maja 1998 r., zorganizował VII Sympozjum Historii Farmacji przy współudziale Przedsiębiorstwa Farmaceutycznego „Cefarm Olsztyn” Sp. z o.o. oraz Okręgowej Izby Aptekarskiej w Olsztynie. Miał więc wkład w 25-letnią historię organizowania sympozjów historii farmacji. Na miejsce sympozjum wybrano Gietrzwałd – wieś na Warmii. Dlaczego to miejsce? Wydawałoby się, że Władysław Szczepański był związany z Ziemią Wielkopolską, a przeniesienie do Olsztyna spowodowało rozluźnienie więzów rodzinnych i towarzyskich. Nic bardziej mylnego. Rodzice Władysława Szczepańskiego, ojciec oficer Bernard Szczepański oraz matka Bronisława z domu Samulowska, pochodzili z Warmii, a ich przodkowie zapisali się w historii Warmii w walce o polskość tych ziem, podejmowanie działań o szkoły polskie, o naukę w języku polskim. Dziadek Władysława Szczepańskiego, Franciszek Szczepański (1842–1907) pochodzący z Lamkowa (wieś starsza od Olsztyna), warmiński działacz społeczny, założyciel sieci bibliotek Towarzystwa Czytelni Ludowych, organizator czytelnictwa czasopism i książek polskich wspólnie z Janem Liszewskim, Sewerynem Pieniężnym i Andrzejem Samulowskim byli założycielami i pierwszymi wydawcami „Gazety Olsztyńskiej” w języku polskim [13]. Pierwszy numer ukazał się 130 lat temu, 25 marca 1886 r. Dopiero po nich wydawanie „Gazety Olsztyńskiej” kontynuowała rodzina Pieniężnych.

Obecnie „Gazeta Olsztyńska”, symbol walki o polskość na Warmii, znajduje się w rękach kapitału niemieckiego. Władysław Szczepański i Henryk Samulowski, potomkowie założycieli gazety, interweniowali w tej sprawie u ówczesnego wojewody Janusza Lorenza, ale interwencja okazała się bezskuteczna. Szczegóły przejęcia i związane z tym zawilości prawne znajdują się w materiałach sądowych w Katowicach.

Władysław Szczepański podjął działania, aby na budynku, w którym mieściła się Biblioteka

Towarzystw Czytelni Ludowych umieszczona została tablica pamiątkowa o treści: „W rok obchodów 100-lecia polskich Bibliotek Ludowych na Warmii i Mazurach nadano gromadzkiej bibliotece publicznej w Lamkowie imię Franciszka Szczepańskiego (1842–1907), krzewiciela polskości, organizatora czytelnictwa na Warmii”. Obecnie budynek jest własnością prywatną, znajduje się w nim Dom Artysty.

Staraniem Władysława Szczepańskiego także szkoła podstawowa w Lamkowie w dniu 7 maja 1999 r., uchwałą Rady Miasta w Barczewie, otrzymała imię Franciszka Szczepańskiego. Szkoła posiada również swój sztandar, który został poświęcony podczas uroczystości w miejscowym kościele w obecności wnuka Władysława Szczepańskiego. Obecnie jest to Niepubliczna Szkoła Podstawowa w Lamkowie imienia Franciszka Szczepańskiego prowadzona przez fundację.

Władysław Szczepański w latach 1999–2003 pełnił funkcję zastępcy Okręgowego Rzecznika Odpowiedzialności Zawodowej w okresie trwania trzeciej kadencji Okręgowej Rady Aptekarskiej w Olsztynie. Pisał ciekawe artykuły z dziedziny historii farmacji nie tylko do prasy aptekarskiej. Jego artykuły można było znaleźć na łamach codziennej lokalnej prasy. W grudniu 2000 r. wszedł w skład zespołu redakcyjnego Biuletynu Informacyjnego Okręgowej Izby Aptekarskiej w Olsztynie, którego był członkiem do 2009 r. [14].

Pomimo iż nie przewodniczył Olsztyńskiemu Oddziałowi Polskiego Towarzystwa Farmaceutycznego, pozostał przewodniczącym Sekcji Historii Farmacji i oddał się pracy naukowej. W 1999 r., w wieku 77 lat, uzyskał tytuł doktora habilitowanego na podstawie pracy habilitacyjnej „Środki farmakoterapeutyczne w dawnych lekospisach i farmakopeach polskich (1560–1970), w której przedstawił trendy rozwojowe rodzajów i liczb surowców pochodzenia roślinnego, zwierzęcego i mineralnego, przetworów galenowych i innych postaci leku na przestrzeni wieków.

Władysław Szczepański zmarł 31 grudnia 2009 r. i został pochowany na cmentarzu w Gietrzwałdzie. W rodzinie Władysława Szczepańskiego tradycje farmaceutyczne są kontynuowane. Farmację ukończyły: córka Małgorzata oraz wnuczka Aleksandra i wnuczka Patrycja.

Otrzymano: 2016.11.29 · Zaakceptowano: 2016.12.06

Piśmiennictwo

1. Szczepański W.: Życiorys, Biblioteka prywatna Ireny Szczepańskiej, 1976.
2. <http://www.absolwenci.sieniu.czest.pl/index.php?show=graduate-&which=13979>, dostęp 2016.10.31.

3. Bednarski Z.M.: Władysław Franciszek Andrzej Szczepański – Historian of pharmacy and medicine, *Pol. Ann. Med.* 2011, 18(1): 202–205.
4. Brzezińska J.: Odszedł wybitny historyk farmacji, *Farm. Pol.* 2010, 66 (5): 351–352.
5. Zaświadczenia Prezydium Wojewódzkiej Rady Narodowej w Katowicach Nr 918. Biblioteka prywatna Ireny Szczepańskiej. 1959.
6. Wyględowski M.: Apteki i Aptekarze Częstochowy. Okręgowa Izba Aptekarska w Częstochowie, Częstochowa, 2014: 276.
7. Dyplom doktora nauk farmaceutycznych nr D/103/132. Biblioteka prywatna Ireny Szczepańskiej, 1971.
8. Szczepański W.: Polskie Towarzystwo Farmaceutyczne w Olsztynie w latach 1955–1976, *Komunikaty Warmińsko-Mazurskie* 1977, 2(136): 251–258.
9. Murawska J.: Sprawozdanie z zebrania sprawozdawczo-wyborczego Olsztyńskiego Oddziału Polskiego Towarzystwa Farmaceutycznego. Archiwum Olsztyńskiego Oddziału Polskiego Towarzystwa Farmaceutycznego 1982.
10. Achremczyk S. Początki humanistyki w Olsztynie. On-line: http://www.wbp.olsztyn.pl/bwm/3-4_05-ie/achremczyk.htm, dostęp 2016.10.31.
11. Skrobacz A.: Działalność Olsztyńskiego Oddziału Polskiego Towarzystwa Historii Medycyny w latach 1973–1978, *Komunikaty Warmińsko-Mazurskie* 1979, 1(143): 129–133.
12. Szczepański W.: *Farmacia di Chiaro Monte* (trad. M.Zoccali). *STUDIA CLAROMONTANA* 1981, 2: 331–354.
13. Szczepański W., Cefarm Olsztyn. Pięćdziesiąt lat tradycji, Olsztyn 2001. http://encyklopedia.warmia.mazury.pl/index.php/Franciszek_Szczepa%C5%84ski, dostęp 2016.10.31.
14. Murawska J.: Historia biuletynu informacyjnego Okręgowej Izby Aptekarskiej w Olsztynie, *Aptekarz Polski*, sierpień 2015, 108/86 online.

Preparaty lecznicze z szesnasto–osiemnastowiecznych aptek (według napisów aptecznych na majolikach z kolekcji Grabowskiego w krakowskim Muzeum Farmacji)

Iwona Dymarczyk

Muzeum Farmacji UJ CM

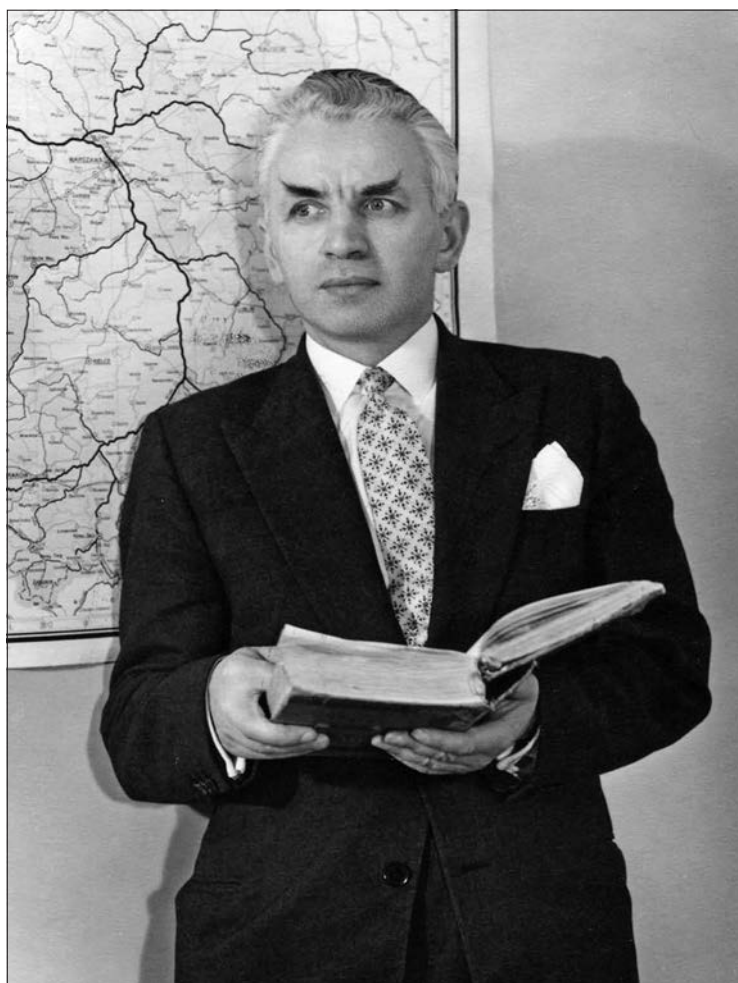
Adres do korespondencji: Iwona Dymarczyk, Muzeum Farmacji UJ CM, e-mail: idymarcz@cm-uj.krakow.pl

Jednym z nośników informacji o dawnych preparatach leczniczych są napisy zachowane na pojemnikach aptecznych, na które były one przewidziane. Do najstarszych tego typu obiektów w zbiorach krakowskiego Muzeum Farmacji należą naczynia z kolekcji Grabowskiego, a zwłaszcza 48 majolik wykonanych we Włoszech na przestrzeni kilkuset lat (XVI–XIX w.). Cała kolekcja liczy 83 ceramiczne naczynia apteczne. Jak wykazała analiza badawcza, pozostałe obiekty (XVI–XX w.) to fajanse holenderskie i brytyjskie oraz wyroby z porcelany europejskiej¹.

Mateusz Bronisław Grabowski (1904–1976) – absolwent farmacji na Uniwersytecie Wileńskim, inspektor farmaceutyczny województwa warszawskiego, żołnierz września '39, a następnie Polskich Sił Zbrojnych na Zachodzie, właściciel londyńskiej firmy wysyłkowej *Grabowski Export-Import* (1948–1976) oraz galerii sztuki *Grabowski Gallery*, ofiarodawca cennych kolekcji dzieł sztuki do polskich muzeów, w tym kolekcji ceramiki aptecznej do krakowskiego Muzeum Farmacji w 1976 r. (rycina 1)².

Nazwa majoliki (lub fajanse) odnosi się do przedmiotów wykonanych z gliny wypalanej, pokrytej kryjącą cynową polewą. Jest to technika o wielowiekowej tradycji zapoczątkowana przez ceramików perskich, która poprzez Półwysep Iberyjski dotarła do Włoch. Tam, zwłaszcza w epoce renesansu, powstały liczne ośrodki ceramiczne. Z kosztownej majoliki wyrabiano rzeźby i przedmioty codziennego użytku, głównie na królewskie i arystokratyczne stoły. Liczne zamówienia na całe zespoły naczyń na preparaty lecznicze nadchodziły również od rozmaitych właścicieli ówczesnych aptek, co w dużym

stopniu miało wpływ na rozwój tej dziedziny wytwórczości artystycznej³.



Rycina 1. Mateusz Bronisław Grabowski

Większość majolik Grabowskiego, bo aż 39 obiektów, przypisano do takich ośrodków, jak: Faenza, Urbino, Deruta, Wenecja, Bassano k. Wenecji, Nove, Castelli, Pesaro, Montelupo, Florencja i ośrodek liguryjski (Savona i Albissola). Oprócz szesnasto–osiemnastowiecznych naczyń jest kilka przykładów produkcji późniejszych, spełniających już tylko funkcję dekoracyjną, zwłaszcza w XIX w., kiedy kolorowe, o finezyjnych kształtach naczynia zdobiły regały izb dyspensacyjnych⁴.

Napisy apteczne na tych obiektach są z reguły łacińskie, najczęściej w ozdobnym kartuszu umieszczonym na brzuścu. Zastosowana pisownia nazw preparatów leczniczych nie zawsze pokrywa się z pisownią lekospisową, a nawet zdarzają się różnice w pisowni tych samych preparatów. Pamiętajmy jednak, że dawni dekoratorzy ceramiki jedynie odwzorowywali przygotowane napisy, a ponieważ ich umiejętność czytania i pisania należała do rzadkości, zdarzały się błędy w interpretacji liter. Literactwo na tych naczyniach rozpoznano jako kapitałowe–antyczne oraz gotyckie, z takimi

elementami, jak: znaki brachygraficzne, nadpisanie liter, enklawy (umieszczenie jednej litery we wnętrzu drugiej) i ligatury (zrost sąsiednich liter) i inne⁵.

Zastosowanie lecznicze wymienionych na naczyniach preparatów było oparte na teorii humoralnej, obowiązującej w medycynie akademickiej aż do końca XVIII w. Dosłowne tłumaczenie działania terapeutycznego poszczególnych specyfików według ówczesnych materiałów źródłowych wymagałoby szerokiego komentarza, dlatego zastąpiono je uproszczoną (uwspółcześnioną) formą przekazu. W celu wyjaśnienia najstarszych nazw leków użyto szesnastowiecznych wydawnictw: *Dispensatorium* Valerego Cordusa⁶ i farmakopei Johanna Placotomusa⁷, a z późniejszych źródeł należy wymienić farmakopeę wittenberską z 1786 r.⁸

Kształt naczynia aptecznego był oczywiście dostosowany do postaci leku, na które owo naczynie było przewidziane. Najpopularniejszą formą majoliki aptecznej był słoć z przewężeniem w połowie wysokości – tzw. albarelo. Wśród majolik kolekcji Grabowskiego jest 25 tego typu obiektów. Służyły one do przechowywania substancji o konsystencji stałej i półstałej, np.: maści, żywic, konfektów, powidelek i konserw. Podobną funkcję spełniały wazy apteczne mniejszych rozmiarów, stąd ich nazwy: małe wazy apteczne lub wazki. Dużą grupę naczyń stanowią dzbanki apteczne, które napelniano lekami w płynnej postaci, czyli syropy, oleje lecznicze, „wódki”, soki i nalewki. W tym samym celu używano czasami waz aptecznych.

Są też majoliki bez napisów aptecznych, a ich zastosowanie określa typowo apteczna forma plastyczna. Być może naczynia te należały do odbiorcy leku, co sugerują wkomponowane elementy dekoracyjne, takie jak herby czy godła rodowe. Jest też przykład dzbanka (Wenecja lub Rzym, XVII/XVIII w., nr inw. 5986) z niezapisaną szeroką banderolą. Obiekty tego typu były prawdopodobnie uzupełnieniem kompletu naczyń aptecznych, a puste wstęgi mogły być miejscem przeznaczonym na wpisanie nazwy preparatu leczniczego, co wydaje się praktycznym rozwiązaniem.

Większość preparatów wymienionych na napisach aptecznych dotyczy wieloskładnikowych preparatów złożonych (*composita*). Do najstarszych postaci leku należą bez wątpienia maści (*unguenta*). Kilka ich odmian prezentują napisy na kartuszach czterech słoć aptecznych typu albarelo i jednej małej wazy aptecznej.

Albarelo (**rycina 2**) z napisem: VNGV APO-STVLOR, było przeznaczone na Unguentum Apostolorum, czyli maść apostolską, złożoną z 12 składników, w tym 6 żywic: amoniakowej (*Dorema ammoniacum* D. Don.), panakowej (*Opoponax Chironium* Koch.), wonilanowej (*Boswelina*), bdelium (*Balsamodendron africanum* Arnott.), galbanum



Rycina 2. Albarelo¹⁶, majolika, Włochy, Pesaro (?), 2. połowa XVI w.¹⁷, wys. 19 cm, nr inw. 5935

(*Ferulla galbaniflua* Boiss et Buhse) raz mirry (*Balsamodendron myrrha* Ehrebn.). Pozostałe składniki: grynszpan, glejta, kokornak długi (*Aristolochiae longae* L.), wosk biały, terpentyna i olej. Był to cenny preparat w leczeniu owrzodzeń i trudno gojących się ran⁹. W podobnych przypadkach stosowano maść z minią ołowiową: **V. de minio** (*Unguentum de minio*), której nazwa jest widoczna na liguryjskim albarellu (Savona, XVI/XVII w., nr inw. 5923).

Napis: **Ung. Bianco-Canf.**, umieszczony na kolejnym albarellu (XVII–XVIII w., nr inw. 5951), tłumaczymy jako – (*Unguentum Bianco Canforato*) – *Unguentum Album Camphoratum* – maść biała kamforowa, zawierająca kamforę i biel ołowiową, zalecano jako środek przeciwzapalny, osuszający i chłodzący¹⁰.

Wymieniona jest także maść woskowa prosta: **Ung. Leniment. Simpl.** (*Unguentum Lenimentum simplex*), syn. *Unguentum Leniens*, o działaniu zmiękczającym i chłodzącym, zawierający: olbrot, wosk biały, olej sojowy, wodę i olejek różany (Bassano lub Turyn (?), połowa XVIII w., nr inw. 5996).

Ostatni przykład z tej grupy leków to maść na świerzby: **UNG AD SCABIE**. (*Unguentum ad Scabie*), preparat o silnych właściwościach przeciw pasożytniczych, zawierający związki siarki i rtęci, na którą przeznaczono małą wagę apteczną (Nove, warsztat Pasquale Antonibona [?], połowa XVIII w., nr inw. 5940).

Do popularnych preparatów sporządzanych w szesnasto–siedemnastowiecznych aptekach należały powidelka i konfekty. Powidelko (*electuarium*) – lek o konsystencji półpłynnej, złożony ze sproszkowanych roślin, syropu, powidel owocowych lub miodu jest trzykrotnie prezentowany na majolikach kolekcji.

Na jednym z najstarszych albarelli (**rycina 3**) widnieje napis: **Benedicta** – *Benedicta laxativa*, czyli powidelko przeczyszczające, używane także do wyrobu pigulek – *Pilulae Benedictae*, które oprócz niestrawności zalecano w melancholii. Lek ten składał się z 24 składników: *Turbith* – korzeń turbitu (*Convolvulus turpethum* L.); *Sacchari* – cukier (*Saccharum*); *Diagridii* – korzeń socznicy (*Convolvulus scammonia* L.); *Esulae* – kora korzeni romankowych (*Euphorbia esula* L.); *Hermodactylorum* – zimowit pstry (*Colchicum autumnale* L.); *Rosarum* – róża (*Rosa canina* L.); *Charyophyllum* – goździki (*Eugenia caryophyllata* L.)¹¹; *Spicae nardi Indicae* – korzeń nardu indyjskiego (*Nardus indica* J. Bauh.); *Zingiberis* – imbir (*Zingiber officinale* Roscoe); *Croci* – szafran (*Crocus sativus* L.); *Saxifragiae* – skalnica (*Saxifraga* L.); *Macropiperis* – pieprz metystynowy (*Piper methysticum*); *Amomi* – żywica amoniakowa (*Dorema ammoniacum* D. Don); *Cardamomi* – kardamon (*Elettaria cardamomum* L.); *Seminis Apii* – nasiona selera (*Apium*

graveolens L.); *Salis Gemmei* – sól kamienna (*Sal Gemmae*); *Galangae* – kłącze galangi (*Alpinia officinarum* Hance); *Macis* – galka muszkatolowa (*Myristica fragrans* Hout.); *Carvi* – owoc kminku (*Carum carvi* L.); *Foeniculi* – fenkuł (*Foeniculum officinale* L.); *Seminis Asparagi* – nasiona szparaga (*Asparagus officinalis* L.); *Seminis Rusci* – nasiona ruszczyka (*Ruscus aculeatus* L.); *Mellis despumati* – miód oczyszczony (*Mel despumatum*); *Granorum solis* – nasiona nawrotu (*Lithospermum officinale* L.)¹².

Dwa pozostałe naczynia były przewidziane na specyfik o nazwie **Triphora Magna**. – powidelko, zalecane w bólach żołądka, zaburzeniach psychicznych, bezsenności i zapaleniu płuc. Napisy na tych obiektach (albarella) różnią się pisownią: **TRIFORA MAGNA** (Pesaro [?], 2. połowa XVI w., nr inw. 5935) lub **Triph. A. Magna r. o.** (Wenecja lub Bassano, XVIII w., nr inw. 5971).

Postać leku o nazwie konfekt (*confectio*) – otrzymywana przez powlekanie substancji leczniczej cukrem, dotyczy napisów na trzech kolejnych



Rycina 3. Albarello, majolika, Włochy, Wenecja, koniec XVI w. lub początek XVII w., ok. 21 cm, nr inw. 5930

pojemnikach. Pierwsze z nich – albarello (Wenecja lub Rzym, XVI/XVII w., nr inw. 5932) prezentuje napis: CONF·AMECH (*Confectio Hamech*) – konfekt Hamecha, sporządzany w dwóch odmianach: maior, leczącej wysypki i zmiany skórne, po oparzeniach i świerzbie, a także formie minor o działaniu przeczyszczającym, zalecanej także w melancholii. Forma maior zawierała 28 składników: *Myrobalanorum Citrinorum*, *M. Chobulorum*, *M. Indorum*, *M. Bel-lericorum*, *M. Emblicorum* – myrobalany (*Terminala* L. i *Phyllanthus* L.); *Rheubarbari* – rzewień (*Rheum palmatum* L.); *Agarici* – agar (*Rhodophyta*); *Colocynthis* – kolokwinta (*Citrullus colocynthis* L.); *Polypodii quercini* – paproć (*Polypodium vulgare* L.); *Absinthii* – piołun (*Artemisia absinthium* L.); *Thymi* – tymianek (*Thymus vulgaris* L.); *Senae* – senes – strączyńiec (*Senna* Mill.); *Violarum* – fiolek (*Viola odorata* L.); *Epithymi* – kaniańka macierzankowa (*Cuscuta epithymum* L.); *Anisi* – anyż (*Pimpinella anisum* L.); *Foeniculi* – koper włoski (*Foeniculum officinale* L.); *Rosarum* – róża (*Rosa canina* L.); *Succi fumi terrae* – sok z dymnicy (*Fumaria officinalis* L.); *Prunorum* – śliwa domowa (*Prunus domestica* L.); *Pastularum* – rodzynki (*Vitis vinifera* L.); *Pulpa Cassiae* – powidło senesowe (*Cassia fistula* L.); *Pulpae Tamarindorum* – powidło tamaryndziane (*Tamarindus indica* L.); *Mannae* – manna jesionowa (*Manna fraxinea* L.); *Sacchari*

– cukier (*Saccharum*); *Scammoneae* – socznica (*Convolvulus scammonia* L.); *Seminis fumi terrae* – nasiona dymnicy (*Fumaria officinalis* L.); *Spicae nardi Indicae* – korzeń nardu indyjskiego (*Nardus indica* J. Bauh.); *Anisi* – anyż (*Pimpinella anisum* L.). Forma minor, zawierała 22 składniki: *Myrobalanorum Indarum*, *Chebulorum* – myrobalany (*Terminala* L. i *Phyllanthus* L.); *Epithymi* – kaniańka macierzankowa (*Cuscuta epithymum* L.); *Fumiterrae* – dymnica lekarska (*Fumaria officinalis* L.); *Absinthii* – piołun (*Artemisia absinthium* L.); *Thymi* – tymianek (*Thymus vulgaris* L.); *Calaminthae* – kalaminta (*Calamintha* Mill.); *Polypodii quercini* – paproć (*Polypodium vulgare* L.); *Agarici* – agar (*Rhodophyta*); *Glycyrrhizae* – lukrecja (*Glycyrrhiza glabra* L.); *Buglossae* – farbownik polny (*Anchusa arvensis* L.); *Stoechados Arabicae* – lawenda francuska (*Lavandula stoechas* L.); *Chamedrys* – ożanka właściwa (*Teucrium chamaedrys* L.); *Chamaepityos* – dąbrówka żółtokwiatowa (*Ajuga chamaepitys* L.); *Bedeguaris* – bedeguar – *Fungus Cynosbati* (*Rosa Canina* L.); *Anisi* – anyż (*Pimpinella anisum* L.); *Prunorum* – śliwa domowa (*Prunus domestica* L.); *Iuiubarum* – głóżyna (*Ziziphus jujuba* Mill.); *Sebesten* – śliwa perska (*Cordia Sebestena* L.); *Passularum* – rodzynki (*Vitis vinifera* L.); *Mellis despumati* – miód oczyszczony (*Mel despumatum*) oraz *Scammoneae* – socznica (*Convolvulus scammonia* L.)¹³.

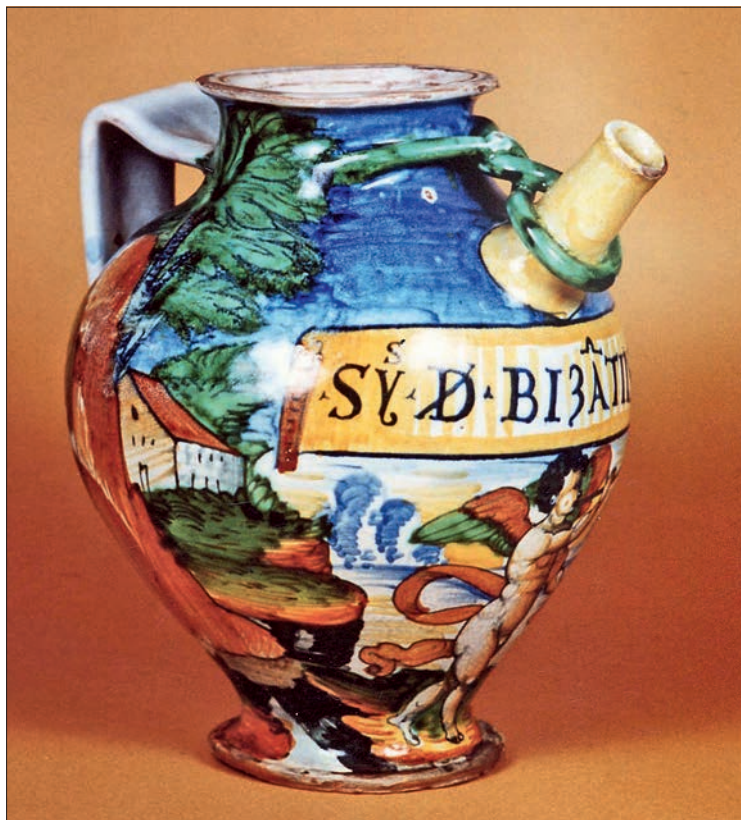
Mała waza apteczna (Montelupo [?], XVI w., nr inw. 5925) z napisem: •DIASORBITOΩ• (*Diasorbiton*) była przeznaczona na konfekt z owoców jarzębiny – *Fructus Sorbi*. (surowiec: jarzab pospolity – *Sorbus aucuparia* L. lub jarzab domowy – *Sorbus domestica* L.), używany w leczeniu kamicy nerkowej, szkorbutu i biegunki.

Na konfekt pigwowy prosty – MIVA CITONORSIMPLF (*Miva Cydoniorum simplex*) – lek poprawiający trawienie, przewidziano dzban apteczny (Deruta, 1563, nr inw. 5927).

Na ośmiu pojemnikach, zwykle dzbanach aptecznych, widzimy nazwy różnorodnych syropów (*sirupi*). Najstarszy dzban z kolekcji (Wenecja lub Rzym, 1585 r. nr inw. 5936) służył do przechowywania syropu różanego rozcieńczonego: •SY• rosato• solutiuo – (*Syrupus Rosatus solutivum*), zalecanego w stanach zapalnych żołądka i dróg oddechowych.

Napis na następnym dzbanie (Pesaro [?], 2. połowa XVI w., nr inw. 5933): SYD LVPVLIS (*Syrupus de Lupulo*) dotyczył syropu z chmielu (surowiec: *Humulus lupulus* L. – chmiel zwyczajny) o działaniu uspokajającym, poprawiającym trawienie i żółciopędnym.

W naczyniu z bogatą dekoracją, wykonanym na początku XVII w. Urbino (rycina 4) przechowywano lek o nazwie: syrop bizantyjski: •SYS•D•BIZANTIIIS• (*Syrupus de Bizantinus*), który zawierał: *Succi*



Rycina 4. Dzban apteczny, majolika, Włochy, Urbino, początek XVII w., wys. 21 cm, nr inw. 5975

Endiviae – sok endywiowy (*Cichorium endivia* L.); *Succi Apii* – sok selerowy (*Apium graveolens* L.); *Succi Lupuli* – sok chmielowy (*Humulus lupulus* L.); *Succi Buglosae* – sok z farbownika lekarskiego (*Anchusa officinalis* L.); *Sacchari* – cukier (*Saccharum*). Lek ten stosowano w chorobach wątroby, jako środek udrażniający drogi żółciowe.

Dzban wykonany prawdopodobnie w Castelli, ok. połowy XVII w. (nr inw. 5976) z napisem: **SY- BETT-COMP** (*Syrupus Betonica compositum*) był przeznaczony na syrop z bukwicy lekarskiej, złożony (surowiec: bukwica lekarska – *Betonica officinalis* L.) zalecanym jako środek moczopędny, łagodnie ściągający i przeciwkrwotoczny.

Dzban z ceramiki liguryjskiej (Albisola, XVII/XVIII w., nr inw. 5939) z napisem: **Sir •De • Liquirit** (*Sirupus de Liquiritiae*), służył do przechowywania syropu z lukrecji, syn. *Syrupus Glycyrrhizae* – ulepek lukrecjowy (surowiec: *Radix Liquiritiae*, syn. *Radix Glycyrrhizae*; lukrecja gładka (*Glycyrrhiza glabra* L.), zalecanego w stanach zapalnych żołądka i dróg oddechowych.

Dzban wykonany w połowie XVIII w. (Nove, warsztat Pasquale Antonibona [?], nr inw. 5941) był przeznaczony na syrop z 5 korzeni, łagodnie przeczyszczający: **SYR. QUINT. RAD APER.** (*Syrupus de quinque radicibus aperientes*), który zawierał: *Radicum Apii* – korzeń selera (*Apium graveolens* L.); *Radicum Foeniculi* – korzeń fenkułu (*Foeniculum officinale* L.); *Radicum Petroselini* – korzeń pietruszki (*Petroselinum sativum* L.); *Radicum Rusci* – korzeń ruszczyka (*Ruscus aculeatus* L.); *Radicum Asparagi* – korzeń szparaga lekarskiego (*Asparagus officinalis* L.); *Sacchari* – cukier (*Saccharum*). Preparat ten miał udrażniać drogi żółciowe.

Na dwa pozostałe syropy były przewidziane dużych rozmiarów słoje (o wysokości 32 cm) typu albarelllo należące do tego samego zespołu naczyń aptecznych (Castelli, warsztat rodziny Grue [?], 1789 r., nr. inw.: 5967, 5968). W pierwszym naczyniu z napisem: **SYR. D. HIPERICON** (*Syrupus de Hyperici*), *Syrupus Hyperici* przechowywano syrop z kwiatów dziurawca (surowiec: *Flos Hyperici*; *Hypericum perforatum* L. – dziurawiec zwyczajny), stosowany w bólach żołądka, pomocniczo w kamicy nerkowej i wewnętrznych pasożytach. Drugi napis: **SYR.D. BRIONIA.** (*Syrupus de Bryonia*) – *Syrupus Brionae*, czyli syrop z przestępu białego (surowiec: *Radix Bryoniae*; *Bryonia alba* L. – przestęp biały), był stosowany jako lek przeczyszczający, moczopędny i przeciwrzeczny.

W piętnasto-siedemnastowiecznych oficynach aptecznych sporządzano także tzw. miody (*mellita*), których cztery odmiany są reprezentowane na napisach naczyń z kolekcji Grabowskiego.

Dzban z końca XVI w. (Wenecja lub Rzym, nr inw. 5937) był przewidziany na miód różany prosty,

o czym informuje napis: **Mele• rosato• simpl•** (*Mel Rosatum simplex*). Lek ten stosowano w stanach zapalnych gardła i pleśniawek jamy ustnej.

Miód różany rozcieńczony – **R•MEL•ROS•SOL•G•** (*Mel Rosatum solutivum*), środek łagodnie przeczyszczający jest wymieniony na innym dzbanie (Wenecja lub Rzym, XVI/XVII w., nr inw. 5922).

Do tej grupy leków zaliczono dwa przykłady preparatów o nazwie oxymel, octomiodek lub miód octowy. Była to mieszanina miodu z octem (w proporcjach 1:2), zagęszczona do konsystencji syropu¹⁴.

Napis: **Oximel-comp•** (*Oximel compositum*), czyli miód octowy złożony, widnieje na kolejnym dzbanie (**rycina 5**). Lek ten zawierał dziewięć składników: *Radicum Apii*, *Seminis Apii* – korzeń i nasiona selera (*Apium graveolens* L.); *Radicum Foeniculi*, *Seminis Foeniculi* – korzeń i nasiona fenkułu (*Foeniculum officinale* L.); *Radicum Petroselini* – korzeń pietruszki (*Petroselinum sativum* L.); *Radicum Rusci* – korzeń ruszczyka kolczastego (*Ruscus aculeatus* L.); *Radicum Asparagi* – korzeń szparaga (*Asparagus officinalis* L.); *Aceti* – ocet (*Acetum*); *Mellis optimi despumati* – miód oczyszczony (*Mel despumatum*). Był to środek napotny oraz udrażniający wątrobę, śledzionę i nerki¹⁵.

Na albarellu (XVII–XVIII w., nr inw. 5950) jest napis: **Oximel• Zuccarino•** (*Oximel*) – octomiodek



Rycina 5. Dzban apteczny, majolika, Włochy, Wenecja lub Rzym, koniec XVI w., wys. 22 cm, nr inw. 5938

cukrowy, syn. *Oximel simplex* – octomiodek prosty, popularny lek poprawiający trawienie.

Tzw. wódki (*aquae*), otrzymywane głównie przez destylację surowców roślinnych z parą wodną, były również bardzo popularnym wyrobem aptecznym w omawianym okresie. Różne rodzaje „wódek” są wymienione na pięciu majolikach, w tym na dwóch liguryjskich wazach aptecznych typu hydria (Savona, warsztat Pesceto, XVII/XVIII w., nr inw.: 5918, 5919). Na pierwszej z nich (**rycina 6**) jest napis: **Aqua. Capil. r. Ven. s** (*Aqua Capillorum Veneris*) – woda z Włosków Wenery, syn. Woda z Włosków Matki Bożej, czyli wodny wyciąg z paproci o nazwie niekropień właściwy – *Adiantum Capillus veneris* L., stosowany w chorobach dróg oddechowych.

Na drugiej wazie z tego samego zespołu naczyń aptecznych, jest napis: **Aqua. Plantag. s** (*Aqua Plantaginis*) – woda z babki, tzw. babczana woda, czyli wodny wyciąg z roślin z rodziny babkowatych – *Plantaginaceae* (np. *Plantago lanceolata* L. – babka lancetowata). Był to środek o działaniu przeciwpalnym, stosowany w nieżytach przewodu pokarmowego, przeciwkrwotoczny i przeciwbiegunkowy.

Dużych rozmiarów dzban z 1706 r. (wys. 32 cm, nr inw. 5920) służył do magazynowania wody z ostu świętego, na co wskazuje napis: **A. Dī .CARDOS. O**. (*Aqua di Cardo Santo*), syn. *Aqua Cardui Benedicti*

(surowiec: *Cnicus benedictus* L. – drapacz lekarski, oset błogosławiony, syn. *Carduus benedictus* L.). Był to lek poprawiający trawienie, stosowany w nieżytach dróg oddechowych. Drugi dzban z tego samego zespołu naczyń, ale z 1617 r. (nr inw. 5921), był przewidziany na wodę destylowaną – **ACQVA·DESTILLATA** (*Aqua Destilata*), używana w recepturze.

Jedyna w omawianej kolekcji butla apteczna (XVIII w. [?], nr inw. 5958) stanowiła pojemnik na wodę fiołkową – **a violarum** (*Aqua Violarum*), produkt destylacji kwiatu fiołka wonnego (*Flos Violarum*; *Viola odorata* L. – fiołek wonny), składnik syropów.

Współczesna kopia w kształcie albarella (nr inw. 5974) z napisem: **A. di Rhose** (*Aqua de Rosae*), czyli woda z róży, woda różana (surowce: róża stulistna – *Rosa centifolia* L. i róża francuska – *Rosa gallica* L.), dotyczy przechowywania leku do przemawiania oczu.

Trzy kolejne napisy prezentują oleje lecznicze (*olea medicata*), które z reguły były składowane w dzbanach, ale w kolekcji jest też przykład albarella (Wenecja, koniec XVI w. lub początek XVII w.) z napisem: **Oelio· anet·** (*Oleum Anethi*), przeznaczonego na olej z owoców kopru ogrodowego – *Fructus Anethi* (*Anethum graveolens* L.), środek wiatropędny i rozkurczowy.

Olej piołunowy miał być magazynowany w kolorowym dzbanie z Deruty (**rycina 7**), zaopatrzonym w banderolę z napisem: **OL·ABSINTII** (*Oleum Absintii*), (surowiec: bylica piołun – *Artemisia absinthium* L.), popularny środek przeciwbaczy, a w mniejszych dawkach poprawiający trawienie.

Kolejny dzban (Florencja, warsztat Ullissesa Cantagalli, koniec XIX w., nr inw. 5970), z napisem: **OL. Nuc. mirist** (*Oleum Nucistae Myristicae*), czyli olej z nasion muszkatolowca – *Semen Myristicae* syn., galka muszkatolowa (surowiec: *Myristica fragrans* Houtt. – muszkatowiec wonny), to popularna przyprawa kuchenna, w przeszłości lek stosowany w nerwobólach i biegunkach.

W asortymencie opisywanych leków są też pojedyncze przykłady z grupy soków (*succi*), plastrów (*emplastra*), ekstraktów (*extracta*) i eliksirów (*elixires*).

Na sok z rutwicy lekarskiej przeznaczono małą wazę apteczną (Wenecja [?], Rzym [?], XVI/XVII w., nr inw. 5957), napis: **SVCCI· RVTTE· CAPRARIE**. (*Succus Ruttae Caprariae*), lek otrzymany z rutwicy lekarskiej – *Ruta Caprariae* Gessn., zalecany w robaczycach.

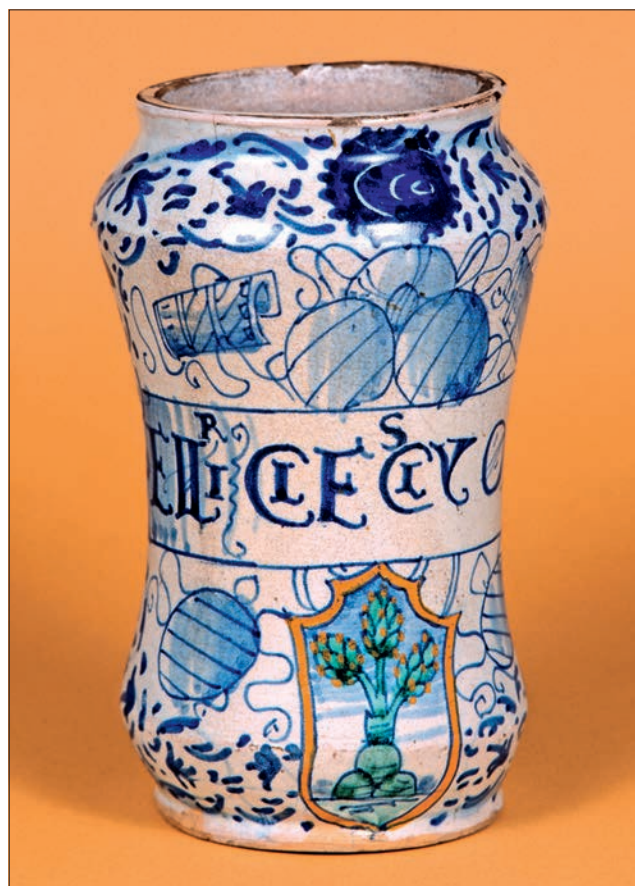
Albarella (Wenecja lub Bassano, XVIII w., nr inw. 5972) z napisem: **Emp: Cicute comp.** (*Emplastrum Cicutae compositum*) – *Emplastrum Cicutae cum amonniacum* było przeznaczone na plaster cykutowy złożony, w którego skład wchodził



Rycina 6. Waza apteczna, majolika, Włochy, Savona, warsztat Pesceto, XVII/XVIII w., wys. 42 cm, nr. inw.: 5919



Rycina 7. Dzban apteczny, majolika, Włochy, Deruta, 1563 r., wys. 24 cm, nr inw. 5926



Rycina 8. Albarello, Włochy, Faenza lub inny ośrodek, prawdopodobnie 2. połowa XVII w., wys. 20 cm, nr inw. 5962

szczwół plamisty (*Conium maculatum* L.) i gumowica amoniakowa (*Gummiresina Ammoniacum*) z oszczepnika amoniakowego (*Dorema ammoniacum* D. Don.). Lek ten stosowano w nerwobólach, nowotworach złośliwych, w tzw. obrzmieniach żółzowych, czyli obrzękach gruczolanych węzłów chłonnych szyi.

Na kolejnym albarello (XVIII w. [?], nr inw. 5949) jest napis: EXT. PLANTA. (*Extractum Plantaginis*) – wyciąg z babki (surowiec: rośliny z rodziny babkowatych – *Plantaginaceae*), lek o działaniu przeciwnzapalnym.

Rozszyfrowanie niektórych napisów wymagało dłuższej analizy, zwłaszcza w przypadku albarella przedstawionego na **rycinie 8**, którego napis: ELLRICLES CLY OF – wyjaśniono jako – *Elixir Clematis Clysteriso*, czyli eliksir z kokornaku powojnikowego (*Aristolochia clematidis* L.) przeznaczony do stosowania w postaci lewatywy. Kokornaku pospolitego używano w przeszłości w leczeniu grzylcy i podagry.

Napisy na trzech pozostałych naczyniach dotyczą surowców leczniczych. Jedno z nich (Włochy, Faenza [?], XVI/XVII w. [?], nr inw. 5961) miało zawierać drewno aloesowe – •LEGNIO•ALOE• (*Lignum aloes*), syn. *Agallochum*, używane do wyrobu kadzideł.

Niezwykle okazałe albarello, zarówno pod względem formy, jak i dekoracji (Faenza lub Palermo, ok. 1600 r., nr inw. 5924), z napisem: Aloe • paticho (*Aloe hepatica*) było przewidziane na preparat o nazwie alona wątrobiasta, czyli odparowany sok z liści różnych gatunków aloesów (np. *Aloe vera* L. – aloes zwyczajny), popularny od starożytności środek przeczyszczający i żółciopędny.

Na kantarydy lekarskie (*Lytta vesicatoria*), znane też jako muchy hiszpańskie – środek o silnym działaniu drażniącym na skórę, stosowany w nerwobólach oraz w „niezdolności płciowej u mężczyzn”, było przewidziane niewielkich rozmiarów albarello z napisem: Cantharis. (*Cantharis*), rozpoznane jako współczesna kopia dawnych majolik (nr inw. 5973).

Ostatnie naczynie to mała waza apteczna (współczesna kopia, nr inw. 5982) z napisem: Menta (*Mentha*), czyli mięta.

Rozszyfrowanie napisów umieszczonych na ponad czterdziestu majolikowych naczyniach aptecznych pozwoliło poznać rodzaje specyfików, na które były one przeznaczone. Większość z nich należy do asortymentu leków stosowanych tylko do końca XVIII w. Majoliki z kolekcji Grabowskiego, oprócz walorów artystycznych – jako przykład estetyki

XVI–XVIII-wiecznych aptek – są wartościowym źródłem informacji o stosowanych wówczas preparatach aptecznych, czego potwierdzenie znajdujemy w dawnych farmakopeach, dyspensatoriach i zielnikach.

Otrzymano: 2016.10.26 · Zaakceptowano: 2016.11.18

Przypisy

1. I. Dymarczyk, Aptekarz i majoliki. O Mateuszu B. Grabowskim i jego krakowskiej kolekcji ceramiki, Kraków-Poznań, Wydawnictwo Kontekst, 2015.
2. Fotografia ze zbiorów Muzeum Farmacji UJ CM.
3. Tamże, według: T. Wilson, Przedmowa w: I vasi da farmacia, nella collezione Bayer, red. Grazi Biscontin Ugolini, Bayer Sp A, Ospedaleto (Pisa) e Milano 1997, s. 11.
4. I. Dymarczyk, Aptekarz i majoliki, s. 115.
5. Tamże, s. 129, według opinii p. Agnieszki Perzanowskiej – kustosza Działu Starych Druków i Rękopisów Muzeum Narodowego w Krakowie.
6. V. Cordus, Dispensatorium, Hoc est, Pharmacorum Conficiendorum Ratio, Ex Officina Valgrisaiana Venetiis, 1563.
7. Placotomus Johannes, Pharmacopoea in Compendium Redacta, Apud Viduam Martini Nutij, Antwerpiae 1560, facsimile 1973.
8. Pharmacopoea Wirtenbergica, Stuttgart 1786.
9. Skład i działanie preparatu według: V. Cordus, Dispensatorium..., s. 335.
10. Interpretacja napisów na poszczególnych naczyniach według: I. Dymarczyk: Aptekarz i majoliki.
11. Nazwa Charyophylorum może odnosić się także do rośliny Chaerophyllum L. – świerząbek.
12. Skład preparatu według: V. Cordus, Dispensatorium..., s. 203–204.
13. Skład obupreparatów według: V. Cordus, Dispensatorium..., s. 198–200.
14. B. Schuchardt, L. Posner, Farmakologia ogólna i szczegółowa oraz receptura, tłum. J. Wyrzykowski, Drukarnia Gazety Lekarskiej, Warszawa 1874, t. 1, s. 249.
15. V. Cordus, Dispensatorium..., s. 285.
16. Fotografie wszystkich naczyń wykonał Adam Olszowski.
17. Atrybucja i datowanie majolik z kolekcji Grabowskiego, na podstawie: I. Dymarczyk, Aptekarz i majoliki...

„Życ w zgodzie z ludźmi i przyrodą” – maksyma życiowa Profesora Stanisława Kohlmünzera (1919–2001). W piętnastą rocznicę śmierci

Halina Ekiert, Karolina Turcza*

Katedra i Zakład Botaniki Farmaceutycznej, Wydział Farmaceutyczny, Uniwersytet Jagielloński, Collegium Medicum, Kraków

Adres do korespondencji: Halina Ekiert, Katedra i Zakład Botaniki Farmaceutycznej, Wydział Farmaceutyczny, Uniwersytet Jagielloński, Collegium Medicum, ul. Medyczna 9, 30-688 Kraków, e-mail: halina.ekiert@uj.edu.pl

Profesor zw. dr hab. n. farm. Stanisław Kohlmünzer (**rycina 1**) przez łącznie 20 lat był kierownikiem Katedry i Zakładu Botaniki Farmaceutycznej Akademii Medycznej im. M. Kopernika w Krakowie, a od 1993 r. (w wyniku reorganizacji) Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego. Był jednym z najbardziej znanych autorytetów naukowych w historii zarówno krakowskiego Wydziału Farmaceutycznego, wymienionych uczelni, jak i Instytutu Farmakologii PAN w Krakowie, w którym przez szereg lat również pracował naukowo. Profesor S. Kohlmünzer był jednym z dwóch profesorów Collegium Medicum, obok prof. zw. dr hab. n. med. Stanisława Konturka, który posiadał zaszczytny tytuł doktora *honoris causa*. Tytuł ten został nadany Panu Profesorowi przez Akademię Medyczną w Lublinie w 1995 r. (**rycina 2**).

Pan Profesor S. Kohlmünzer był wybitnym specjalistą z zakresu botaniki farmaceutycznej, farmakognozji, fitoterapii, zielarstwa i ziołolecznictwa oraz mykochemii [1–4].

Pan Profesor zmarł w pierwszych dniach listopada 2001 r. Na Cmentarzu Rakowickim w Krakowie żegnały Pana Profesora niezwykle licznie przybyli przedstawiciele władz Uniwersytetu Jagiellońskiego, Instytutu Farmakologii PAN w Krakowie, przedstawiciele placówek akademickich i naukowych z całej Polski, współpracownicy, byli wychowankowie, studenci, przyjaciele, znajomi i rodzina.

Warto przypomnieć najważniejsze fakty z życiorysu naukowego Pana Profesora, aby zwrócić uwagę młodszych pracowników naukowych na osiągnięcia wybitnego naukowca, znakomitego dydaktyka i wychowawcy.

„To live in agreement with people and nature” – the life motto of Professor Stanisław Kohlmünzer (1919–2001). On the 15th anniversary of his death

Professor Stanisław Kohlmünzer, one of the most esteemed and respected professors of pharmacy in Poland, passed away 15 years ago in the first days of November.

Professor had been the head of the Chair and Department of Pharmaceutical Botany of the Medical Academy in Krakow for 20 years and then since 1993 of Collegium Medicum of the Jagiellonian University (after reorganization). At the same time, he led research at the Department of Phytochemistry of the Institute of Pharmacology of the Polish Academy of Sciences in Krakow.

He was a distinguished scientific authority, eminent expert in pharmaceutical botany and pharmacognosy, phytochemistry and phytotherapy, herbal science, herbal medicine and mycochemistry. He was granted a prestigious *honoris causa* doctorate of the Medical Academy of Lublin. At the Department of Pharmaceutical Botany, he initiated innovative phytochemical and mycochemical studies of higher fungi (*Macromycetes*) and investigations in biotechnology of medicinal plants and higher fungi.

The article reminds the milestones of Professor S. Kohlmünzer's scientific career and his most important achievements in research and didactics. A substantial part of this memories relates how Professor has been remembered by successive generations of pharmacists in Poland and who he was and is for employees of the Chair he headed.

Keywords: Chair and Department of Pharmaceutical Botany in Krakow, Stanisław Kohlmünzer, phytochemistry, mycochemistry, biotechnology of medicinal plants and higher fungi.

© Farm Pol, 2017, 73(1): 25–29

Profesor dr hab. Stanisław Kohlmünzer urodził się 11 sierpnia 1919 r. w Warszawie. W stolicy

* Wkład w powstanie pracy obu autorów jest identyczny

Rycina 1. Prof.
dr hab. Stanisław
Kohlmünzer
– kierownik
Katedry i Zakładu
Botaniki
Farmaceutycznej
w latach
1972–1989
i 1996–1999
(zdjęcie
pochodzące
z archiwum
Katedry i Zakładu
Botaniki
Farmaceutycznej
UJ CM)



także ukończył gimnazjum „Towarzystwa Wychowawczo-Oświatowego Przyszłość” oraz zdał maturę. W 1937 r. rozpoczął studia farmaceutyczne na Uniwersytecie Warszawskim, które jednak zostały przerwane z powodu wybuchu II wojny światowej. Okres okupacji Profesor przeżył w Krakowie, gdzie kontynuował naukę. W 1945 r. uzyskał dyplom magistra farmacji na Oddziale Farmaceutycznym Uniwersytetu Jagiellońskiego. Po ukończeniu studiów

odbył praktykę farmaceutyczną, pracując w kilku krakowskich aptekach (m.in. w Aptece „Michałka” przy ul. Łobzowskiej i aptece „Pod Tygrysem” przy ul. Szczepańskiej), a także w Krakowskich Zakładach Przemysłu Zielarskiego „Herbapol”. W latach 1951–1952 prowadził dodatkowo zajęcia dydaktyczne w Technikum Zielarskim w Piekarach pod Krakowem.

W 1957 r. rozpoczął pracę naukową pod opieką profesora J. Supniewskiego w Pracowni Fitochemii Zakładu (obecnie Instytutu) Farmakologii PAN, a rok później dołączył do zespołu Katedry Botaniki Farmaceutycznej Akademii Medycznej im. Mikołaja Kopernika w Krakowie. Tutaj realizował kolejne etapy swojej kariery naukowej, zdobywając stopnie naukowe – w 1959 r. doktora nauk farmaceutycznych (promotor prof. I. Turowska), a w 1966 r. dr hab. w zakresie nauk farmaceutycznych. Wkrótce potem został zatrudniony na stanowisku adiunkta w Akademii Medycznej oraz samodzielnego pracownika w Pracowni Fitochemii Zakładu Farmakologii PAN. W latach 1960–1972 pełnił funkcję kierownika Pracowni, a następnie Zakładu Fitochemii Instytutu Farmakologii PAN. W lutym 1972 r. Pan Profesor przyjął nominację na kierownika Katedry Botaniki Farmaceutycznej Akademii Medycznej. Tytuł profesora nadzwyczajnego otrzymał w 1976 r., a stanowisko profesora zwyczajnego w 1985 r. Cztery lata później zakończył karierę naukową, przechodząc na emeryturę. Jednak na skutek tragicznej śmierci swego następcy, pana profesora Jana Grzybka w 1996 r., powrócił do pełnienia funkcji kierownika i kierował Katedrą jeszcze przez trzy lata [1–5].

Profesor dr hab. Stanisław Kohlmünzer zmarł 4 listopada 2001 r. Został pochowany w rodzinnym grobowcu na Cmentarzu Rakowickim w Krakowie (**rycina 3**).

Profesor dr hab. Stanisław Kohlmünzer był promotorem 12 przewodów doktorskich (w AM, w UJ CM i w Instytucie Farmakologii PAN), opiekunem dwóch przewodów habilitacyjnych (J. Grzybek, W. Kisiel) oraz licznych prac magisterskich.

Warto także przypomnieć, że Pan Profesor pełnił wiele zaszczytnych funkcji w organach kolegialnych Akademii Medycznej. W latach 1981–1990 był członkiem Senatu, a następnie Konwentu Seniorów oraz członkiem Senackich Komisji do spraw badań naukowych, współpracy z zagranicą, wydawnictw i ekologii człowieka.

Pan Profesor, jako jeden z najwybitniejszych polskich specjalistów w dziedzinie botaniki farmaceutycznej i farmakognozji, fitochemii i fitoterapii, zielarstwa i ziołolecznictwa oraz mykochemii, pozostawił po sobie dorobek naukowy obejmujący ponad 150 prac oryginalnych, przeglądowych, popularno-naukowych oraz liczne komunikaty zjazdowe. Pan Profesor jest również



Rycina 2. Prof. dr hab. Stanisław Kohlmünzer podczas uroczystości nadania tytułu doktora *honoris causa* Akademii Medycznej w Lublinie w 1995 r. (zdjęcie pochodzące z kolekcji rodziny Kohlmünzerów)

autorem podręcznika akademickiego *Farmakognozja*, skryptu dla studentów farmacji *Ćwiczenia z botaniki farmaceutycznej* oraz współautorem skryptu *Skorowidz fito-histo-chemiczny*. Pan Profesor współtworzył także *Leksykon Farmacji* oraz *Encyklopedię zielarstwa i ziołolecznictwa*. W Jego dorobku indywidualnym znajduje się także jeden z rozdziałów *Domowego poradnika medycznego*. Ponadto Pan Profesor przetłumaczył z języka niemieckiego trzy książki dotyczące leków roślinnych i homeopatycznych.

Na uwagę zasługuje także fakt, że Pan Profesor S. Kohlmünzer był wielokrotnym recenzentem rozpraw doktorskich i habilitacyjnych oraz opiniodawcą w staraniach o tytuł naukowy profesora. Recenzował również liczne, przeznaczone do druku prace eksperymentalne oraz prace specjalizacyjne. Jako wybitny specjalista z zakresu zielarstwa leczniczego i analizy leków wykonał szereg ekspertyz naukowych preparatów leczniczych pochodzenia naturalnego (m.in. dla Przedsiębiorstwa Pszczelarstwo-Farmaceutycznego „Apipol” i „Herbapolu”).

Profesor dr hab. Stanisław Kohlmünzer poza pracą naukowo-badawczą aktywnie uczestniczył także w działalności wielu komisji i komitetów naukowych. Był członkiem Komisji Farmakopei Polskiej, Komitetu Terapii Doświadczalnej PAN, Komitetu Nauk o Leku PAN i Komisji Nauk Biologicznych Oddziału Krakowskiego PAN. Należał również do Krajowego Zespołu Specjalistów ds. Farmacji przy Ministerstwie Zdrowia oraz Rady Naukowej Instytut Roślin i Przetworów Zielarskich w Poznaniu. Był również członkiem Rady Redakcyjnej *Herba Polonica* oraz Komitetów Redakcyjnych *Acta Biologica Cracoviensia Ser. Botanica* i *Acta Poloniae Pharmaceutica*. Warto także zaznaczyć, że był członkiem wielu krajowych i międzynarodowych towarzystw naukowych (m.in. Polskiego Towarzystwa Farmaceutycznego, Polskiego Towarzystwa Botanicznego, Polskiego Towarzystwa Lekarskiego – Sekcji Fitoterapii, *Gesellschaft für Arzneipflanzenforschung*, *American Society of Pharmacognosy*, *Federation Internationale Pharmaceutique*).

Pan Profesor S. Kohlmünzer pozostał w pamięci wielu farmaceutów, fitoterapeutów, zielarzy i lekarzy w Polsce głównie jako autor encyklopedycznego podręcznika akademickiego pt.: *Farmakognozja*. Unowocześnione (uzupełnione o najnowsze informacje naukowe), piąte wydanie tego podręcznika z 1998 r., ciągle dodrukowywane jest przez Wydawnictwo Lekarskie PZWL (rycyna 4). Jest to jedyne do dnia dzisiejszego szerokie, całościowe opracowanie zagadnień dotyczących roślinnych aktywnych biologicznie metabolitów, ich biogenezy, chemizmu, rozpowszechnienia i aplikacji terapeutycznych. Mimo upływu 19 lat od ukazania się ostatniego wydania jest to nadal w Polsce podstawowe,



Rycina 3. Rodzinny grobowiec rodziny Kohlmünzerów na Cmentarzu Rakowickim w Krakowie, w którym został pochowany prof. dr hab. S. Kohlmünzer (zdjęcie pochodzące z archiwum Katedry i Zakładu Botaniki Farmaceutycznej UJ CM)

swoiste kompendium wiedzy dla studentów, magistrantów, doktorantów, farmaceutów i lekarzy. Co prawda pod redakcją profesor Ireny Matławskiej powstał w poznańskim środowisku farmaceutycznym już po śmierci Pana Profesora znakomity podręcznik akademicki pod identycznym tytułem, lecz posiada on inną redakcyjną koncepcję i nie posiada encyklopedycznego charakteru. Do dnia dzisiejszego w środowisku farmaceutycznym w Polsce nikt nie ośmiela się konkurować, jak obiegowo się określa, z *Kohlmünzerem* [5–9].

W pamięci młodszych współpracowników Pana Profesora, którzy rozpoczynali pracę naukową w ostatnich latach Jego działalności pozostał jako Autor znakomych pomysłów badawczych. Pomysły te do dnia dzisiejszego są realizowane i rozwijane.



Rycina 4. Tytułowa strona ostatniego, V wydania akademickiego podręcznika *Farmakognozja* autorstwa Prof. S. Kohlmünzera, z 1998 r. oraz tytułowe strony kolejnych dodruków Wyd. Lekarskiego PZWL, przykładowo z lat 2007 i 2012 (autor ilustracji: Karolina Turcza, Katedra i Zakład Botaniki Farmaceutycznej UJ–CM)

Jednym z ostatnich projektów badawczych Pana Profesora (grant KBN) była analiza niehalucynogennych związków indolowych w grzybach wielkoowocnikowych (*Macromycetes*) i ich kulturach *in vitro* (tzw. kultury mycelialne). Projekt ten stał się inspiracją do szerokich badań kilku gatunków i ich kultur mycelialnych, których efektem końcowym jest rozprawa habilitacyjna jednego z pracowników – dr hab. Bożeny Muszyńskiej, prof. UJ, zatytułowana: *Jadalne grzyby wielkoowocnikowe jako źródło fizjologicznie aktywnych niehalucynogennych związków indolowych*, wysoko oceniona przez recenzentów i Radę Krakowskiego Wydziału Farmaceutycznego w 2013 r.

Wcześniej Pan Profesor przez szereg lat koordynował prace nad inną grupą bioaktywnych metabolitów, charakterystycznych dla świata grzybów – nad polisacharydami, ich chemizmem i właściwościami leczniczymi. Analiza głównie tej grupy związków, obok całościowej analizy mykochemicznej innych metabolitów grzybowych, zarówno związków azotowych, jak i bezazotowych, w owocnikach i kulturach mycelialnych *Sarcodon imbricatus* (sarniak dachówkowaty), to kolejny przykład zainspirowania i rozwinięcia projektu badawczego Pana Profesora, który zaowocował obronioną z wyróżnieniem w 2010 r. pracą doktorską dr Katarzyny Sułkowskiej-Ziaja pt: *Analiza chemiczna owocników i grzybni z kultur in vitro Sarcodon imbricatus* (L.) P. Karst oraz aktywność biologiczna frakcji polisacharydowych.

Problematyka naukowa dotycząca chemizmu grzybów wyższych nadal jest w Polsce, a także w Europie bardzo oryginalną, unikatową problematyką. Rozwijana przez dwóch wymienionych powyżej pracowników Zakładu z dużym entuzjazmem i rozmachem, gwarantuje brak większych kłopotów z opublikowaniem w dobrych mykochemicznych czasopismach naukowych, o zasięgu międzynarodowym, takich jak np. *Mycoscience* czy *International Journal of Medicinal Mushrooms*.

Z zaszczepionej przez Pana Profesora fascynacji światem grzybów wśród współpracowników oraz z powodu potrzeby i chęci przekazania podstawowych informacji o składzie chemicznym grzybów zrodziła się także książka wydana w 2012 r. pt. *Jadalne gatunki grzybów źródłem substancji dietetycznych i leczniczych*, zredagowana i w większości napisana przez autorkę wspomnianej rozprawy habilitacyjnej, ze znacznym udziałem dr K. Sułkowskiej-Ziaji. Opracowanie to cieszy się dużym powodzeniem wśród studentów wydziału farmaceutycznego, farmaceutów, lekarzy i grzybiarzy.

Duża część prac badawczych realizowanych przez członków Studenckiego Koła Naukowego działającego przy Zakładzie Botaniki Farmaceutycznej, to prace związane z mykochemią

i biotechnologią grzybów. Tematyka ta w odbiorze studentów farmacji jest bardzo atrakcyjna. Prężnie działające przy Katedrze Studenckie Koło Naukowe po raz trzeci zostało uhonorowane tytułem najlepszego Studenckiego Koła Naukowego w Collegium Medicum UJ. To zasługa niezwykle aktywnego opiekuna koła, pani dr hab. Bożeny Muszyńskiej, prof. UJ. Być może wśród członków koła są obecni przyszli profesorowie farmacji? Pani Profesor Bożena Muszyńska, jak i współautorka niniejszego wspomnienia rozpoczynały swoje pierwsze spotkania z nauką przygodą właśnie w kole naukowym, które działało bardzo prężnie w okresie kierowania Zakładem i Katedrą przez Pana Profesora S. Kohlmünzera. Opiekunem koła w tym okresie był pan profesor Jan Grzybek (wtedy doktor).

Z innych profesorskich inspiracji Pana Profesora S. Kohlmünzera należy z pewnością wymienić badania z zakresu biotechnologii roślin. W okresie kierowania przez Pana Profesora Zakładem powstały 2 laboratoria – laboratorium biotechnologii grzybów, jak i biotechnologii roślin. Pan Profesor zabiegał o zainicjowanie, a w następnym etapie o rozwijanie tego bardzo nowatorskiego kierunku badań. Aktualnie badania z zakresu biotechnologii roślin stanowią główną problematykę naukowo-badawczą Zakładu. Skupione są na badaniach dotyczących endogennej akumulacji biologicznie aktywnych związków w roślinnych kulturach *in vitro* oraz na procesach biotransformacji prostych związków fenolowych. Badania nad endogenną akumulacją dotyczą głównie kwasów fenolowych, flawonoidów, kumaryn, lignanów oraz związków indolowych i związków zawierających siarkę. Badania z zakresu biotransformacji zmierzają do biotechnologicznego otrzymywania arbutyny.

W obronionej w 2006 r. rozprawie habilitacyjnej współautorki niniejszego wspomnienia pt: *Roślinne kultury in vitro – model do badań nad akumulacją i biogenezą biologicznie aktywnych furanokumaryn oraz biotechnologiczne źródło ich pozyskiwania*, obiektem badań były ulubione przez Pana Profesora furanokumaryny linearne. Ich akumulację badano w kulturach *in vitro* czterech gatunków roślin z rodzin *Apiaceae* i *Rutaceae*. Jednym z nich był wyróżniony przez Pana Profesora, jako ważny obiekt Jego własnych badań, *Ammi majus* L. – aminek większy.

Ważną wskazówką dla kolejnego kierownika Jednostki, którą kierował Pan Profesor, jest potrzeba pielęgnowania kontaktów międzynarodowych. Kontakty te, głównie z ośrodkami naukowymi w Niemczech, były podtrzymywane (Uniwersytet w Würzburgu) i są podtrzymywane do dnia dzisiejszego (Uniwersytet w Bonn). Nawiązane zostały także nowe kontakty (Uniwersytet Techniczny w Braunschweig i Uniwersytet Techniczny

w Dortmundzie). Kontakty te umożliwiły młodszemu pracownikowi Jednostki zdobycie ważnego w ich karierze naukowej doświadczenia naukowo-badawczego, jak i dydaktycznego (wyjazdy w ramach programów Leonardo da Vinci, Erasmus, oraz Erasmus Plus, a także w ramach funduszy własnych Zakładu).

W pierwszych dniach listopada już parokrotnie miejsce spoczynku Św. Pana Profesora S. Kohlmünzera było wybierane przez kolejne ekipy władz diekańskich Wydziału Farmaceutycznego jako miejsce złożenia pamiątkowych wiązanek kwiatów przez studentów. O wyborze nie decydowała lokalizacja – łatwość dotarcia do głównej alei na Cmentarzu Rakowickim (w pobliżu grobu Jana Matejki), lecz autorytet Pana Profesora – jako naukowca i wzorowego nauczyciela akademickiego. Kolejni członkowie Kolegiów Dziekańskich często byli uczniami Pana Profesora i/lub też pierwsze kroki w swej karierze naukowej stawiali pracując w Studenckim Kole Naukowym działającym przy Zakładzie kierowanym przez Pana Profesora S. Kohlmünzera.

Dla wszystkich, którym było dane poznać osobie Pana Profesora, pozostanie On nie tylko mistrzem i mentorem w działalności naukowej i dydaktycznej, ale także niedoścignionym wzorem erudycji, elegancji i dobrego stylu.

W chwilach zwątpienia, nadmiaru obowiązków, niepowodzeń w pracy naukowej dobrze przypomnieć sobie słynne powiedzenie Pana Profesora *problemy i trudności są po to, by je pokonywać*. Tę zasadę i ich Autora znają młodzi pracownicy i doktoranci Katedry. Większość z nich przyjmuje ją z entuzjazmem, zwracając uwagę na niezwykle mądrość życiową Pana Profesora. Warto też w konfliktowych sytuacjach często przypominać maksymę życiową Pana Profesora – *żyć w zgodzie z ludźmi i przyrodą* [6].

Warto też przypomnieć, że Pan Profesor cenił wartości chrześcijańskie. Jego życiowymi autorytetami byli Ojciec Święty – Jan Paweł II oraz prof. J. Supniewski z Zakładu (obecnie Instytutu) Farmakologii PAN w Krakowie – pierwszy mistrz, z którym zetknął się jako młody magister farmacji na początku swojej kariery naukowej w 1957 r., dołączając do jego zespołu badawczego.

Obok niezwykłego talentu badawczego, umiejętności popularyzowania wiedzy, o wielkości i sukcesach Pana Profesora oraz o Jego pozycji jako uznanego autorytetu naukowego zdecydowały też bardzo istotne cechy charakteru, które powinny być wzorem do naśladowania – niezwykła pracowitość, zdyscyplinowanie, konsekwencja w działaniu i osiągnięciu wytyczonych celów.

Otrzymano: 2016.11.29 · Zaakceptowano: 2016.12.08

Piśmiennictwo

1. Ekiert H., Turcza K.: Od algologii do biotechnologii – 85 lat działalności Katedry i Zakładu Botaniki Farmaceutycznej w Krakowie. Część I, 1930–1971, Farm. Pol. 2014, 4: 183–191.
2. Ekiert H., Turcza K.: Od algologii do biotechnologii – 85 lat działalności Katedry i Zakładu Botaniki Farmaceutycznej w Krakowie Część II, 1971–1999, Farm. Pol., 2014, 5: 240–248.
3. Skorut J.: Zarys historii krakowskiej Katedry Botaniki Farmaceutycznej. Część I, Praca magisterska wykonana w Katedrze i Zakładzie Botaniki Farmaceutycznej UJ-CM. Kraków 2008.
4. Rembiesz U.: Zarys historii krakowskiej Katedry Botaniki Farmaceutycznej. Część II, Praca magisterska wykonana w Katedrze i Zakładzie Botaniki Farmaceutycznej UJ-CM. Kraków 2009.
5. Kisiel W.: Professor Stanisław Kohlmünzer Ph.D. Honoris Causa (1919–2001), Pol. J. Pharmacol. 2001, 53: 555–556.
6. Ekiert H., Kisiel W.: Pożegnania – prof. dr hab. dr Stanisław Kohlmünzer, Farm. Pol. 2002, 58: 140–142.
7. Końska G., Węgiel J., Muszyńska B., Sulowska-Ziaja K.: Professor Stanisław Kohlmünzer (1919–2001). Scientific activities of mycologist and pharmacist. Acta Mycologica 2003, 38: 173–180.
8. Ekiert H.: Stanisław Kohlmünzer (11 VIII 1919–4 XI 2001). W: Banach A. Kronika Uniwersytetu Jagiellońskiego za rok akad. 2001/2002, Kraków: Biuro Jubileuszowe UJ. 2004, 295–296.
9. Kisiel W., Ekiert H.: Stanisław Kohlmünzer (1919–2001). W: Walecki W. Uniwersytet Jagielloński. Złota Księga. Suplement, Kraków: Księgarnia Akademicka. 2004: 151–155.

Opracowanie aktów delegowanych do dyrektywy ds. leków sfalszowanych (*Falsified Medicines Directive*) dla polskiego systemu ochrony zdrowia, ze wskazaniem najważniejszych zmian w Prawie Farmaceutycznym

Piotr Merks¹, Damian Świeczkowski², Bartłomiej Sasin³, Jerzy Krysiński¹, Katarzyna Krupa⁴

¹ Katedra Technologii Postaci Leku, Collegium Medicum im. L. Rydygiera w Bydgoszczy, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu

² I Katedra i Klinika Kardiologii, Gdański Uniwersytet Medyczny

³ Kancelaria Tomasiak Jaworski Sp. p., Warszawa

⁴ „R. Olszewski, J. Tokarski i Wspólnicy – Kancelaria Prawnicza” Spółka Komandytowa z siedzibą w Warszawie

Adres do korespondencji: Piotr Merks, Katedra Technologii Postaci Leku, Collegium Medicum im. L. Rydygiera w Bydgoszczy, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu, ul. A. Jurasza 2, 85-089 Bydgoszcz, e-mail: piotrmerks@gmail.com

Falsified Medicines Directive (FMD) "Delegated Act" – non-official translation, commentary and impact on Polish pharmaceutical law

Herein, we present an authorial translation of an original text of delegated acts of Falsified Medicines Directive (FMD), an innovative legislation framework aimed at fighting against the pandemic of falsification in modern times. From the perspective of community pharmacy, the most important amendments are related to authentication of medicinal products during dispensation. New regulations should be also understood as an opportunity to proliferate new services into routine pharmaceutical services. The text includes also expert commentaries how new legislation impact on Polish pharmaceutical law.

Keywords: Falsified Medicines Directive, delegated acts, community pharmacy.

© Farm Pol, 2017, 73 (1): 30–43

Polska, nieoficjalna wersja językowa rozporządzenia delegowanego Komisji Europejskiej z 2 października 2015 r. uzupełniającego Dyrektywę 2001/83/WE Parlamentu Europejskiego i Rady przez określenie szczególnych zasad dotyczących zabezpieczeń umieszczanych na opakowaniach produktów leczniczych stosowanych u ludzi (dalej: „akty delegowane”) została przygotowana przez firmę Heron Translations Iwona Szarkowicz, na zlecenie spółki Aegate Limited Sp. z o.o. oddział w Polsce, oraz zweryfikowana przez zespół polskich specjalistów z zakresu Dyrektywy Parlamentu Europejskiego i Rady 2011/62/UE z 8 czerwca 2011 r., zmieniającej Dyrektywę 2001/83/WE w sprawie wspólnotowego kodeksu odnoszącego się do produktów leczniczych stosowanych u ludzi – w zakresie zapobiegania wprowadzaniu sfalszowanych produktów leczniczych do legalnego łańcucha dystrybucji (dalej: „dyrektywa o lekach sfalszowanych” lub „Dyrektywa 2011/62/UE”).

Wprowadzenie

Celem niniejszego opracowania jest podkreślenie najważniejszych zmian, jakie dotyczą polskich farmaceutów oraz związanych z tym wymagań wskazanych przez akty delegowane do dyrektywy o lekach sfalszowanych. Na poziomie apteki nowe obowiązki będą polegały na weryfikacji zabezpieczenia i wycofaniu niepowtarzalnego identyfikatora

każdego produktu leczniczego zawierającego zabezpieczenie. Przedstawione czynności będą wykonywane przez farmaceutę lub technika farmaceutycznego w momencie wydawania produktu leczniczego pacjentowi, przy pomocy:

- urządzeń do skanowania przystosowanych do odczytywania kodów 2D oraz
- specjalnego systemu baz danych, z którym będą się łączyć za pośrednictwem systemu krajowego.

W przypadku dostarczenia jedynie części opakowania produktu leczniczego weryfikacja zabezpieczenia i wycofania niepowtarzalnego identyfikatora odbywa się wyłącznie przy pierwszym otwarciu opakowania. Obecnie prawo farmaceutyczne dopuszcza dzielenie antybiotyków do stosowania wewnętrznego oraz leków parenteralnych.

Unijne zabezpieczenia produktów leczniczych

Dyrektywa wprowadza wymóg stosowania elementów zabezpieczających (*safety features*), składających się z niepowtarzalnego identyfikatora (*unique identifier*) oraz urządzenia zabezpieczającego przed nieautoryzowanym otwarciem (*anti-tampering device*), na opakowaniach określonych produktów leczniczych stosowanych u ludzi, w celu umożliwienia ich identyfikacji i uwierzytelniania.

Elementy zabezpieczające (*safety features*) powinny być umieszczane na opakowaniach produktów leczniczych wydawanych na receptę (kategorii Rx), z wyjątkiem produktów zwolnionych z tego obowiązku na podstawie aktów delegowanych, oraz produktów leczniczych wydawanych bez recepty (kategorii OTC), jeżeli tak stanowią akty delegowane.

Definicja sfalszowanego produktu leczniczego

Przez sfalszowany produkt leczniczy należy rozumieć każdy produkt leczniczy fałszywie przedstawiony w zakresie:

- tożsamości tego produktu, w tym jego opakowania, etykiety, nazwy lub składu w odniesieniu do jakichkolwiek składników, w tym substancji pomocniczych, oraz mocy tych składników;
- jego pochodzenia, w tym jego wytwórcy, kraju wytworzenia, kraju pochodzenia lub podmiotu odpowiedzialnego;
- jego historii, w tym danych i dokumentów dotyczących wykorzystanych kanałów dystrybucji.

Niniejsza definicja nie obejmuje niezamierzonych wad jakościowych produktu leczniczego oraz pozostaje bez uszczerbku dla naruszeń praw własności intelektualnej.

Stan dzisiejszy

Szereg działań mających na celu implementowanie Dyrektywy 2011/62/UE do polskiej praktyki aptecznej zostało już zakończone. Większość postanowień dyrektywy o lekach sfalszowanych została wprowadzona do krajowego porządku prawnego 8 lutego 2015 r. w ustawie z 6 września 2001 r.

Prawo farmaceutyczne. Szczegółowe postanowienia dotyczące unijnych zabezpieczeń produktów leczniczych mają wejść w życie po upływie 3 lat od dnia opublikowania aktów delegowanych.

Wydaje się, że polski ustawodawca będzie musiał dokonać odpowiednich zmian legislacyjnych dostosowujących przepisy prawne do postanowień aktów delegowanych. Obecnie na poziomie apteki brak jest bowiem obowiązku zgłoszenia podejrzenia sfalszowania produktu leczniczego czy wad jakościowych. Konieczne będzie również wskazanie „właściwego, odpowiedniego organu”, do którego farmaceuci lub właściciele aptek będą zgłaszać omówione naruszenia. Wydaje się, że ze względu na zakres kompetencji powinna być to inspekcja farmaceutyczna.

Zmiany warunków wysyłkowej sprzedaży produktów leczniczych

Informacje dotyczące aptek ogólnodostępnych i punktów aptecznych prowadzących wysyłkową sprzedaż produktów leczniczych są umieszczane w Krajowym Rejestrze Zezwoleń na Prowadzenie Aptek Ogólnodostępnych, Punktów Aptecznych oraz Rejestrze Udzielonych Zgód na Prowadzenie Aptek Szpitalnych i Zakładowych. Podmiot prowadzący aptekę ogólnodostępną albo punkt apteczny, nie później niż na 14 dni przed planowanym rozpoczęciem wysyłkowej sprzedaży produktów leczniczych, jest zobowiązany dokonać zgłoszenia do ww. rejestru przed właściwym miejscowo wojewódzkim inspektorem farmaceutycznym oraz niezwłocznie informować go o każdej zmianie informacji zawartych ww. rejestrze. Prowadzenie przez aptekę sprzedaży wysyłkowej produktów leczniczych wydawanych bez przepisu lekarza bez dokonania ww. zgłoszenia może skutkować cofnięciem jej pozwolenia na prowadzenie apteki ogólnodostępnej przez wojewódzkiego inspektora farmaceutycznego.

Umieszczenie na stronie internetowej, oferującej produkty lecznicze do sprzedaży wysyłkowej, wyraźnie widocznego, wspólnego logo rozpoznawanego w całej Unii Europejskiej, umożliwiającego ustalenie stron internetowych legalnie oferujących produkty lecznicze w sprzedaży na odległość. Podmioty prowadzące wysyłkową sprzedaż produktów leczniczych są zobowiązane prowadzić ewidencję zamówień produktów sprzedawanych drogą wysyłkową. Ewidencja zamówień powinna być przechowywana przez co najmniej 3 lata od zakończenia roku kalendarzowego, w którym zrealizowano zamówienie. Lokal apteki lub punktu aptecznego prowadzącego wysyłkową sprzedaż produktów leczniczych powinien posiadać wydzielone miejsce przeznaczone do przygotowania produktu do wysyłki. Wysyłka produktu leczniczego powinna

odbywać się w warunkach zapewniających jakość produktu oraz bezpieczeństwo jego stosowania.

Koszty implementacji Dyrektywy 2011/62/UE do praktyki aptecznej

Producenci produktów leczniczych zawierających elementy zabezpieczające ponoszą:

- koszty umieszczania na opakowaniach produktów leczniczych elementów zabezpieczających (*safety features*), w tym niepowtarzalnego identyfikatora (*unique identifier*) w formie czytelnej dla człowieka przy zastosowaniu jego kodowania w dwuwymiarowym kodzie kreskowym;
- koszty obsługi systemu repozytoriów.

Z uwagi na koszty ponoszone przez producentów produktów leczniczych mają oni prawo decydowania o wyborze dostawcy oprogramowania komputerowego, służącego do weryfikowania autentyczności tych produktów. Istotne jest, aby dokonać wyboru dostawcy mającego wiedzę i doświadczenie w tym przedmiocie.

Niezwykle ważne będzie również odpowiednie przeszkolenie pracowników apteki z zakresu funkcjonowania systemu weryfikacji autentyczności produktów leczniczych. W związku z tym, że z aktów delegowanych nie wynika wprost, na kim będzie ciążył omawiany obowiązek, istnieje znaczne prawdopodobieństwo, że trudy organizacyjne i finansowe poniosą właściciele aptek.

Podkreślenia wymaga, że wejście w życie aktów delegowanych oraz wprowadzenie systemu krajowego służącego do łączenia się z systemem baz oznaczać będzie dla farmaceutów, jak i właścicieli aptek, powstanie nowego obszaru odpowiedzialności prawnej.

Podsumowanie

Akty delegowane do dyrektywy o lekach sfałszowanych precyzują najważniejsze ustalenia i pozwalają implementować unijne prawo do praktyki aptecznej krajów członkowskich, wprowadzając w szczególności następujące zmiany:

- procedura uwierzytelniania produktów leczniczych przyjmie postać weryfikacji w czasie rzeczywistym na końcu łańcucha dystrybucji, co oznacza, że przed wydaniem leku farmaceuta będzie zobowiązany do zeskanowania unikalnego kodu znajdującego się na jednostkowym opakowaniu produktu leczniczego i potwierdzenia autentyczności leku (tzw. procedura *end to end*);
- repozytorium danych, zawierające unikatowe kody uwierzytelniające, będzie zarządzane przez wytwórców leków, którzy mogą zaprosić do współpracy innych przedstawicieli podmiotów

związanych z obrotem lekami, np.: farmaceutów, hurtowników, importerów równoległych; co istotne – brak ich uczestnictwa będzie równoznaczny z rezygnacją z udziału w procesie decyzyjnym;

- na jednostkowym opakowaniu produktu leczniczego ma znajdować się tylko jedna matryca 2D;
- producenci produktów leczniczych umieszczający elementy zabezpieczające (*safety features*) będą zobowiązani prowadzić ewidencję wszystkich operacji prowadzonych z użyciem kodu na opakowaniu produktu leczniczego przez co najmniej 1 rok po upływie daty ważności opakowania lub 5 lat po tym, jak opakowanie zostało wprowadzone do dystrybucji, w zależności od tego, który z tych okresów jest dłuższy;
- repozytorium danych musi funkcjonować w czasie rzeczywistym, tj. w 95% przypadków czas uwierzytelniania musi wynosić poniżej 300 milisekund (przepis ten nie bierze jednak pod uwagę prędkości transmisji danych wynikających z łącza internetowego);
- hurtownie farmaceutyczne będą mogły używać kodów zlokalizowanych na zbiorowych opakowaniach, jeżeli taki mechanizm zostanie wprowadzony przez wytwórców leków;
- kraje członkowskie, w szczególnych przypadkach, będą mogły zwolnić niektóre instytucje z uwierzytelniania; dotyczy to jednak sytuacji wyjątkowych, np. leków dyspensowanych w domach opieki, zakładach opiekuńczo-leczniczych, więzieniach;
- centralne repozytorium danych jest elementem obowiązkowym i niepomijalnym systemu uwierzytelniania;
- produkty lecznicze dyspensowane przed okresem implementowania zmian będą mogły być obecne na rynku tak długo, aż upłynie ich data ważności (przydatności do stosowania);
- nie przewiduje się uzupełnienia opakowań produktów leczniczych o żadne dodatkowe informacje skierowane do pacjentów;
- leki wydane pacjentowi mogą powrócić do systemu weryfikacji autentyczności; w tym miejscu warto jednak podkreślić, że zwrot leku do apteki już dzisiaj ma miejsce w wyjątkowych sytuacjach, np.: przy wydaniu przez farmaceutę leku niewłaściwego lub przeterminowanego; powrót konkretnego opakowania do systemu uwierzytelniania dokona się w ciągu 10 dni od daty zgłoszenia takiej potrzeby przez aptekę;
- hurtownie farmaceutyczne będą weryfikować autentyczność leków tylko w wyjątkowych sytuacjach, np.: podwyższone niebezpieczeństwo fałszowania konkretnej grupy produktów leczniczych;
- państwa członkowskie muszą stworzyć własne, narodowe repozytoria danych; w sytuacji

- gdy w danym kraju jest mało aptek, można powołać ponadnarodowe, regionalne repozytorium danych; przypadek ten nie dotyczy jednak Polski;
- wytwórcy produktów leczniczych mogą eksportować unikalne kody bezpośrednio do centralnego repozytorium danych, jak również wykorzystywać system narodowych repozytoriów, co dotyczy zwłaszcza podmiotów odpowiedzialnych, nie planujących wprowadzenia swoich produktów poza terytorium Rzeczypospolitej Polskiej;
 - repozytoria muszą znajdować się na terenie Unii Europejskiej;
 - repozytoria muszą zostać wyposażone w przejrzysty i kompatybilny interfejs, umożliwiający sprawną komunikację z hurtowniami i aptekami; przed finalnym uruchomieniem systemu muszą zostać przeprowadzone próby jego niezawodności i kompatybilności.

W artykule zaprezentowano te zmiany, które są szczególnie istotne z punktu widzenia personelu oraz właścicieli aptek ogólnodostępnych.

ROZPORZĄDZENIE DELEGOWANE KOMISJI (UE)

**uzupełniające Dyrektywę 2001/83/WE Parlamentu Europejskiego i Rady,
określające szczegółowe zasady dotyczące oznaczeń bezpieczeństwa,
pojawiających się na opakowaniach produktów leczniczych stosowanych u ludzi**

Kontekst aktu delegowanego

Prawodawstwo farmaceutyczne UE zapewnia wysoki poziom ochrony zdrowia publicznego poprzez rygorystyczne zasady gwarantujące jakość, bezpieczeństwo i skuteczność leków dostępnych na rynku UE. 8 czerwca 2011 r. Parlament Europejski i Rada przyjęły Dyrektywę 2011/62/UE¹ zmieniającą Dyrektywę 2001/83/WE² w sprawie wspólnotowego kodeksu odnoszącego się do produktów leczniczych stosowanych u ludzi, który wzmacnia ochronę zdrowia publicznego poprzez wprowadzenie środków mających na celu zwalczanie fałszowania leków, nawet jeśli nie dochodzi do naruszenia praw własności intelektualnej.

Leki sfalszowane to leki o fałszywej tożsamości (np. nazwa, skład), historii (np. numer partii) lub źródle, które są zamaskowane jako oryginalne, zatwierdzone produkty. Sfalszowane leki mogą zawierać składniki, w tym składniki czynne, które są niskiej jakości lub w niewłaściwej dawce – zbyt dużej lub zbyt małej. Mogą stanowić poważne zagrożenie dla zdrowia. Wśród poważniejszych incydentów w ciągu ostatnich kilku lat, zanieczyszczona heparyna – lek przeciwzakrzepowy – była łączona z kilkudziesięcioma zgonami na całym świecie w roku 2008, w tym w Stanach Zjednoczonych i w UE.

Mimo że większość przypadków fałszowania obejmuje leki innowacyjne, zgłaszano również

przypadki fałszowania leków generycznych. Leki fałszowane wykrywano zarówno w legalnym (np. autoryzowane apteki i hurtownie) i nielegalnym (np. dostawcy z/do nieautoryzowanych stron internetowych) łańcuchu dostaw. Fałszowanie dotyczy zarówno leków na receptę, jak i sprzedawanych bez recepty. Produkty przeciw dysfunkcjom seksualnym, zgadze i nowotworom znajdują się w grupie leków będących najczęstszym celem handlarzy.

Obecnie sieć dystrybucji leków jest bardzo skomplikowana i daje handlarzom możliwość przeniknięcia do legalnego łańcucha dostaw i oferowania fałszywych leków podmiotom legalnym, pomimo istniejących ram prawnych i ich kontroli. Problemem jest to, że nie istnieją żadne obowiązkowe rozwiązania technologiczne, które skutecznie zapobiegająby przenikaniu sfalszowanych leków do legalnego łańcucha dostaw.

Aby rozwiązać ten problem, Dyrektywa 2011/62/WE wprowadza obowiązkowe „elementy bezpieczeństwa” (unikalny identyfikator oraz zabezpieczenie przed manipulacją) jako część opakowania zewnętrznego produktów leczniczych, chociaż stosuje się pewne odstępstwa. W szczególności, Dyrektywa 2011/62/UE nakłada na Komisję³ zobowiązanie do przyjmowania aktów delegowanych określających:

- a) cechy i specyfikacje techniczne niepowtarzalnego identyfikatora; tryby przeprowadzenia

¹ Dyrektywa Parlamentu Europejskiego 2011/62/UE i Rady zmieniająca Dyrektywę 2001/83/WE w zakresie zapobiegania wprowadzaniu do legalnego łańcucha dostaw sfalszowanych produktów leczniczych, Dz.U. L 174 z 01.07.2011, str. 74.

² Dyrektywa 2001/83/WE Parlamentu Europejskiego i Rady z 6 listopada 2001 r. w sprawie wspólnotowego kodeksu odnoszącego się do produktów leczniczych stosowanych u ludzi, Dz.U. L 311, 28.11.2001, str. 67.

³ Art. 54a(2) Dyrektywy 2001/83/WE.

weryfikacji elementów bezpieczeństwa; tworzenie i zarządzanie systemem repozytoriów zawierających niepowtarzalne identyfikatory;

- b) wykaz produktów leczniczych lub kategorii produktów, które w przypadku leków na receptę nie będą zawierać elementów bezpieczeństwa, a w przypadku produktów leczniczych wydawanych bez recepty będą wyposażone w elementy bezpieczeństwa, ustalone zgodnie z kryteriami określonymi w art. 54a (2)(b) Dyrektywy 2001/83/UE, z późniejszymi zmianami.

W tym celu Komisja przeprowadziła ocenę wpływu i opublikowała wyniki w sprawozdaniu z oceny wpływu, dołączonym do niniejszego rozporządzenia delegowanego.

Opcje zidentyfikowane w ocenie wpływu jako najbardziej opłacalne stanowią podstawowe elementy niniejszego rozporządzenia delegowanego i zostały opisane poniżej:

- A. Skład, format i nośnik niepowtarzalnego identyfikatora powinny być w pełni zharmonizowane w całej UE. Niepowtarzalny identyfikator powinien być umieszczony w kodzie kreskowym 2D i obejmować kod produktu, numer seryjny, krajowy numer zwrotu (jeżeli jest to wymagane przez państwa członkowskie), numer partii i datę ważności.
- B. Autentyczność leku powinna być gwarantowana przez kompleksowy system weryfikacji uzupełniony przez weryfikację opartą na ryzyku przez sprzedawców hurtowych. Leki powinny być systematycznie weryfikowane przed dostarczeniem ich ludności (na przykład na poziomie aptek). Leki narażone na większe ryzyko fałszowania (zwrócone leki lub leki niedystrybuowane bezpośrednio przez producentów, organy posiadające pozwolenie na dopuszczenie do obrotu lub osób działających w ich imieniu) powinny być dodatkowo sprawdzane na poziomie sprzedawcy hurtowego.
- C. System repozytoriów zawierający niepowtarzalne identyfikatory powinien zostać utworzony i być zarządzany przez zainteresowane strony. Właściwe organy krajowe powinny jednak mieć możliwość dostępu i nadzoru nad systemem repozytoriów.

Ponadto należycie rozpatrzono kwestię szczególnych cech łańcucha dostaw w państwach członkowskich i zapewnienia, że proponowane przepisy są proporcjonalne w odniesieniu do wpływu środków weryfikacji na uczestników łańcucha dostaw.

Wreszcie, zgodnie z art. 54a (3) Dyrektywy 2001/83/WE, zostały podjęte środki w celu zapewnienia ochrony danych osobowych przewidzianych prawem unijnym, uzasadnionych interesów w celu ochrony informacji o charakterze tajemnicy handlowej oraz własności i poufności

danych wygenerowanych przy użyciu elementów zabezpieczających. Należy zauważyć, że niniejsze rozporządzenie delegowane nie wymaga przechowywania żadnych danych osobowych w systemie repozytoriów. Środki są raczej prewencyjne i zapewniają ochronę danych osobowych użytkowników repozytoriów (np. farmaceutów), którzy zdecydowali się na korzystanie z systemu repozytoriów dla celów, które są poza zakresem niniejszego rozporządzenia delegowanego i wiążą się z użyciem/przechowywaniem/obsługą danych pacjenta w repozytoriach (np. e-recepty).

Należy zauważyć, że niniejsze rozporządzenie delegowane nie określa właściwości technicznych urządzenia zapobiegającego nieuprawnionym ingerencjom, gdyż mandat Komisji, zgodnie z upoważnieniem przez prawodawców, obejmuje tylko właściwości techniczne niepowtarzalnego identyfikatora.

Wykazy zawierające produkty lecznicze lub kategorie produktów, które w przypadku leków na receptę nie będą zawierać elementów zabezpieczających, a w przypadku leków bez recepty będą zaopatrzone w elementy zabezpieczające, zostały wypełnione w porozumieniu z państwami członkowskimi i biorąc pod uwagę ryzyko oraz zagrożenia wynikające z fałszowania produktów leczniczych, zgodnie z art. 54a (2) (b) Dyrektywy 2001/83/WE, z późniejszymi zmianami.

Konsultacje przed przyjęciem aktu

W celu przygotowania niniejszego rozporządzenia delegowanego, Komisja przeprowadziła szerokie konsultacje zarówno z wewnętrznymi, jak i zewnętrznymi zainteresowanymi stronami.

Wewnętrzna Międzysektorowa Grupa Sterująca została założona i obradowała 10 października 2011 r., 4 marca 2013 r. i 10 czerwca 2013 r. Aby uzyskać dodatkową wiedzę, nawiązano bliskie kontakty z Europejską Agencją Leków w tej kwestii.

Komisja przeprowadziła konsultacje z ekspertami z krajowych organów właściwych wszystkich państw członkowskich. Grupa ekspertów ds. aktu delegowanego w sprawie elementów zabezpieczających dla produktów leczniczych stosowanych u ludzi została utworzona i obradowała dziewięć razy w okresie od grudnia 2011 do marca 2015 r. Państwa członkowskie w większości zgodziły się zharmonizować parametry techniczne oraz koordynować mechanizm weryfikacji dla wdrażania elementów zabezpieczających. Państwa członkowskie poprosiły, by niepowtarzalny identyfikator zawierał jak najwięcej informacji, w szczególności numer partii, datę ważności i numer refundacyjny oraz był

czytelny drogą elektroniczną. Państwa członkowskie podkreśliły również potrzebę stworzenia systemu, który mógłby być wiarygodnie prowadzony w całej UE, biorąc pod uwagę specyfikę łańcucha dostaw poszczególnych państw członkowskich. Państwa członkowskie w końcu zwróciły się do Komisji, aby odpowiednio uwzględnić fakt, że w UE istnieją inne strony, które mogą dostarczać leki pacjentom poza aptekami.

W czerwcu 2011 r. Komisja zorganizowała pierwsze spotkanie z kluczowymi stowarzyszeniami europejskimi, reprezentującymi: producentów, dystrybutorów hurtowych, szpitale i apteki, aby zebrać swoje pierwsze poglądy na temat możliwych opcji dla cech i parametrów technicznych niepowtarzalnego identyfikatora.

Na podstawie wstępnych dyskusji Komisja przedstawiła do konsultacji społecznych dokument koncepcyjny na temat aktu delegowanego w sprawie szczegółowych zasad dot. elementów zabezpieczających dla produktów leczniczych stosowanych u ludzi. Konsultacje odbyły się w dniach 18 listopada 2011 r. do 27 kwietnia 2012 r. W dokumencie koncepcyjnym przedstawiono różne pomysły i opcje na wdrożenie niepowtarzalnego identyfikatora. Konsultacje publiczne były również stosowane jako środek gromadzenia danych na temat kosztów i skuteczności różnych opcji polityki. W sumie wpłynęło 90 odpowiedzi (głównie z branży, od dystrybutorów hurtowych i aptek, ale także z niektórych państw członkowskich). Odpowiedzi zostały opublikowane przez Komisję na stronie Europa⁴.

W skrócie, wszyscy respondenci wyrazili pełne poparcie dla inicjatywy Komisji, uzasadniając, że niepowtarzalny identyfikator umożliwiłby lepszą ochronę pacjentów europejskich przed sfalszowanymi lekami. Większość respondentów poparła harmonizację specyfikacji technicznych niepowtarzalnego identyfikatora w całej Unii, aby zapewnić interoperacyjność pomiędzy różnymi producentami i różnymi państwami członkowskimi UE. Większość zainteresowanych stron poparła również sprawdzanie niepowtarzalnego identyfikatora na końcu łańcucha dostaw, a mianowicie na poziomie aptek i szpitali. Większość branży poparła system repozytoriów utworzony i zarządzany przez zainteresowane strony. Natomiast dwie agencje krajowe ds. leków z siedmiu, które odpowiadały, preferowały UE lub krajowe zarządzanie systemem repozytoriów, podczas gdy jeden organ wzywał do wprowadzenia tylko zarządzania

na poziomie krajowym. Ich poglądy zostały również wyrażone podczas spotkań grupy ekspertów. Europejska Organizacja Konsumentów podkreśliła wagę ochrony danych osobowych w systemie repozytoriów.

Komisja przeprowadziła dalsze konsultacje z kluczowymi zainteresowanymi stronami europejskimi w grudniu 2012, grudniu 2013 i kwietniu 2014 r.

W listopadzie 2012 r., z pomocą wykonawcy zewnętrznego, ECORYS, Komisja przeprowadziła ocenę ex-ante konkurencyjności sprawdzania niepowtarzalnego identyfikatora dla produktów leczniczych stosowanych u ludzi oraz jego weryfikacji. Wykonawca zbadał wpływ poszczególnych wariantów polityki na konkurencyjność przemysłu farmaceutycznego i określił działania naprawcze i łagodzące. Odpowiednie wymiary konkurencyjności analizowane w badaniu obejmowały: konkurencyjność kosztów, innowacyjność i konkurencyjność międzynarodową.

Informacje zebrane w trakcie konsultacji społecznych, wkład grupy ekspertów państw członkowskich oraz oceny ex-ante badania konkurencyjności przeprowadzone przez ECORYS zostały wzięte pod uwagę podczas przeprowadzania oceny korzyści, kosztów i efektywności kosztowej („ocena wpływu“) możliwych opcji politycznych dla niepowtarzalnego identyfikatora i jego weryfikacji, a wymaganych przez Dyrektywę 2001/62/UE.

Badanie dotyczące oceny wpływu zostało przedstawione Radzie Komisji ds. oceny wpływu w celu zbadania. Rada ds. oceny wpływu zatwierdziła badania z dniem 20 grudnia 2013 r. Wyniki badań zostały przedstawione w sprawozdaniu z oceny wpływu, dołączonym do niniejszego rozporządzenia delegowanego.

Komentarze pochodzące z wszystkich rund konsultacji, jak również wynik badania oceny wpływu wzięto pod uwagę przy sporządzaniu niniejszego rozporządzenia delegowanego.

Aspekty prawne aktu delegowanego

Podstawą prawną niniejszego rozporządzenia delegowanego jest art. 54a akapit drugi Dyrektywy 2001/83/WE w sprawie wspólnotowego kodeksu odnoszącego się do produktów leczniczych stosowanych u ludzi.

Niniejsze rozporządzenie delegowane uzupełnia Dyrektywę 2001/83/WE.

⁴ <http://ec.europa.eu/health/human-use/falsified-medicines/developments/2012-06-pc-safety-features.htm>

ROZPORZĄDZENIE DELEGOWANE KOMISJI (UE)

uzupełniające Dyrektywę 2001/83/WE Parlamentu Europejskiego i Rady, określające szczegółowe zasady dotyczące oznaczeń bezpieczeństwa, pojawiających się na opakowaniach produktów leczniczych stosowanych u ludzi

(Tekst mający znaczenie dla EOG)

4. Niniejsze rozporządzenie ustanawia system, w którym identyfikacja i uwierzytelnianie produktów leczniczych jest zagwarantowane poprzez kompleksową weryfikację wszystkich produktów leczniczych zawierających elementy zabezpieczające, uzupełnionych przez weryfikację przez hurtowników niektórych produktów leczniczych bardziej narażonych na fałszowanie. W praktyce, autentyczność i integralność elementów zabezpieczających umieszczonych na opakowaniu produktu leczniczego na początku łańcucha dostaw powinna być weryfikowana w momencie, gdy produkt leczniczy jest dostarczany ludności, choć mogą mieć zastosowanie pewne odstępstwa. Jednakże, produkty lecznicze bardziej narażone na sfalszowanie powinny być dodatkowo weryfikowane przez dystrybutorów hurtowych w całym łańcuchu dostaw, aby zminimalizować ryzyko sfalszowanych produktów leczniczych krążących na rynku jako nierozpoznane przez długi czas. Weryfikacja autentyczności niepowtarzalnego identyfikatora powinna być wykonywana przez porównanie danego niepowtarzalnego identyfikatora z zatwierdzonymi niepowtarzalnymi identyfikatorami przechowywanymi w systemie repozytoriów. Gdy opakowanie jest dostarczane ludności lub jest rozpowszechniane poza Unią bądź w innych szczególnych sytuacjach, unikalny identyfikator na tym opakowaniu powinien zostać wycofany z użycia w systemie repozytoriów, a więc każde inne opakowanie mające ten sam niepowtarzalny identyfikator nie może być pomyślnie zweryfikowane.
5. Powinna być możliwa identyfikacja i weryfikacja autentyczności pojedynczego opakowania produktu leczniczego przez cały czas przebywania produktu leczniczego na rynku oraz w czasie dodatkowym, niezbędnym do zwrotu i utylizacji opakowania po upływie jego daty ważności.

Z tego powodu sekwencja znaków wynikająca z kombinacji kodu produktu i liczb numeru seryjnego powinna być charakterystyczna dla danego opakowania produktu leczniczego co najmniej w ciągu jednego roku od daty wygaśnięcia ważności opakowania lub pięć lat od daty dopuszczenia produktu do sprzedaży lub dystrybucji, zgodnie z artykułem 51 (3) Dyrektywy 2001/83/WE, w zależności od tego, który okres jest dłuższy.
6. Włączenie kodu produktu, krajowego numeru refundacyjnego i numeru identyfikacyjnego, numeru partii i daty ważności w niepowtarzalny identyfikator przyczynia się do bezpieczeństwa pacjentów poprzez ułatwienie wycofania i procedur zwrotu oraz nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii w tym sektorze.
7. W celu zapewnienia znikomego prawdopodobieństwa, że numer seryjny może zostać odgadnięty przez fałszerzy, numer seryjny powinien być generowany zgodnie z określonymi zasadami randomizacji.
9. Unikalny identyfikator powinien zostać zakodowany przy użyciu standardowej struktury danych i składni, aby mógł być prawidłowo rozpoznany i dekodowany w całej Unii poprzez powszechnie stosowane urządzenia skanujące.
10. Globalna niepowtarzalność kodu produktu przyczynia się nie tylko do jednoznaczności unikalnego identyfikatora, ale również ułatwia wycofywanie niepowtarzalnego identyfikatora, gdy operacja ta ma miejsce w państwie członkowskim innym niż państwo członkowskie, w którym produkt leczniczy został pierwotnie przeznaczony do wprowadzenia na rynek. Kod produktu, który spełnia określone normy międzynarodowe powinien być uznany za unikalny w skali globalnej.
11. Aby ułatwić weryfikację autentyczności i wycofanie niepowtarzalnego identyfikatora przez dostawców hurtowych i osoby uprawnione do dostaw produktów leczniczych dla ludności, konieczne jest upewnienie się, że jakość struktury i druku dwuwymiarowego kodu kreskowego kodującego niepowtarzalny identyfikator pozwala na szybki odczyt i minimalizację błędów odczytu.
13. Elementy danych niepowtarzalnego identyfikatora powinny być wydrukowane na opakowaniu w formacie czytelny dla człowieka, tak aby umożliwić weryfikację autentyczności niepowtarzalnego identyfikatora i jego likwidację, w przypadku gdy dwuwymiarowy kod kreskowy jest nieczytelny.
14. Dwuwymiarowy kod kreskowy może przechowywać więcej informacji niż elementy danych unikalnego identyfikatora. Powinno być możliwe użycie tej resztkowej pojemności do przechowywania dalszych informacji

i uniknięcia wprowadzania dodatkowych kodów kreskowych.

16. Weryfikacja obu elementów zabezpieczających jest niezbędna w celu zapewnienia autentyczności produktu leczniczego w kompleksowym systemie weryfikacji. Weryfikacja autentyczności niepowtarzalnego identyfikatora ma na celu zapewnienie, że produkt leczniczy pochodzi od legalnego producenta. Weryfikacja integralności urządzenia zapobiegającego nieuprawnionym ingerencjom pokazuje, czy opakowanie zostało otwarte lub zmienione od czasu opuszczenia zakładu producenta, zapewniając w ten sposób, że zawartość opakowania jest autentyczna.
17. Weryfikacja autentyczności niepowtarzalnego identyfikatora jest kluczowym krokiem do zapewnienia autentyczności produktów leczniczych, które go posiadają i powinna być oparta tylko na porównaniu z zaufanymi informacjami o legalnych niepowtarzalnych identyfikatorach przesłanych do systemu bezpiecznych repozytoriów przez zweryfikowanych użytkowników.
18. Powinno być możliwe przywrócenie statusu unikalnego identyfikatora, który został wycofany z eksploatacji, celem uniknięcia niepotrzebnych odpadów produktów leczniczych. Konieczne jest jednak przeprowadzanie przywrócenia statusu na ściśle określonych warunkach, aby zminimalizować zagrożenie dla bezpieczeństwa systemu repozytoriów, które taka operacja może generować w przypadku nadużycia przez fałszerzy. Warunki te powinny mieć zastosowanie niezależnie od tego, czy operacja likwidacji miała miejsce w momencie przekazania ludności lub na wcześniejszym etapie.
28. System weryfikacji kompleksowej wymaga utworzenia systemu repozytoriów, w którym przechowywane będą, między innymi, informacje na temat legalnych niepowtarzalnych identyfikatorów produktu leczniczego oraz które będzie można przeszukiwać w celu weryfikacji autentyczności oraz wycofania niepowtarzalnego identyfikatora. Należy utworzyć taki system repozytoriów, który byłby zarządzany przez posiadaczy pozwoleń na dopuszczenie do obrotu, ponieważ są oni odpowiedzialni za wprowadzanie produktu na rynek, jak i przez producentów produktów leczniczych wyposażonych w elementy zabezpieczające, ponieważ ponoszą oni koszty obsługi systemu repozytoriów, zgodnie z art. 54a (2) (e) Dyrektywy 2001/83/WE. Jednakże, hurtownie i podmioty upoważnione lub uprawnione do dostarczania produktów leczniczych dla ludności powinny być uprawnione do uczestnictwa w zakładaniu i zarządzaniu systemem repozytoriów, jeżeli wyrażają takie życzenie, jako że ich codzienna praca będzie zależała od prawidłowego funkcjonowania systemu repozytoriów. Ponadto, tworzenie systemu repozytoriów powinno być konsultowane z właściwymi organami krajowymi, ponieważ ich wcześnie zaangażowanie przyniesie korzyści ich późniejszym czynnościom nadzorczym.
30. Struktura systemu repozytoriów powinna zapewniać, że produkt leczniczy może być poddany weryfikacji na terenie całej Unii. Może to wymagać przekazywania danych oraz informacji na temat niepowtarzalnego identyfikatora między repozytoriami w ramach systemów repozytoriów. W celu zminimalizowania liczby niezbędnych połączeń pomiędzy repozytoriami oraz zapewnienia ich interoperacyjności, każda państwowa oraz ponadnarodowa część repozytorium systemu repozytoriów powinna łączyć się i wymieniać dane za pośrednictwem centralnego repozytorium działającego w roli routera informacji i danych.
31. System repozytoriów powinien obejmować niezbędne interfejsy zapewniające dostęp, bezpośrednio lub za pomocą oprogramowania, do hurtowni, osób upoważnionych lub uprawnionych do dostarczania produktów leczniczych dla ludności oraz właściwych organów krajowych, tak aby mogły wywiązywać się ze swoich zobowiązań wynikających z niniejszego rozporządzenia.
35. W celu zapewnienia, że funkcjonowanie systemu repozytoriów obsługuje weryfikację kompleksową autentyczności produktów leczniczych, konieczne jest określenie właściwości i działania systemu repozytoriów.
36. Badanie podejrzanych lub potwierdzonych przypadków fałszowania skorzystałoby z możliwie największej ilości informacji w sprawie produktu objętego dochodzeniem. Z tego powodu ewidencja wszystkich operacji dotyczących niepowtarzalnego identyfikatora, w tym użytkowników wykonujących te czynności i charakteru działań, powinna być przechowywana w systemie repozytoriów, dostępna dla celów prowadzenia dochodzenia w sprawie zdarzeń traktowanych jako potencjalne przypadki fałszowania w systemie repozytoriów, oraz powinna być natychmiast dostępna na żądanie właściwych organów.
43. W celu uniknięcia zakłóceń w dostawach produktów leczniczych konieczne są przepisy przejściowe w odniesieniu do produktów leczniczych, które zostały dopuszczone do sprzedaży lub dystrybucji bez elementów zabezpieczających przed datą

wejścia w życie niniejszego rozporządzenia w państwie członkowskim lub państwach członkowskich, w których produkt jest wprowadzany na rynek.

44. W momencie wejścia w życie Dyrektywy 2011/62/UE Parlamentu Europejskiego i Rady, Belgia, Grecja i Włochy miały już dostępne odpowiednie systemy do weryfikacji autentyczności produktów leczniczych oraz do identyfikacji poszczególnych opakowań. Dyrektywa 2011/62/UE przyznała tym państwom członkowskim dodatkowy okres przejściowy na dostosowanie się do ujednoliconego systemu unijnego dot. elementów zabezpieczających wprowadzonych przez tę dyrektywę w tym samym celu, pozwalając im na odsunięcie w czasie stosowania przez nie dyrektywy w odniesieniu do tego systemu. W celu zapewnienia spójności pomiędzy krajowymi środkami transpozycji przyjętymi na mocy dyrektywy, z jednej strony, oraz z zasadami niniejszego rozporządzenia, z drugiej strony, te państwa członkowskie powinny mieć taki sam dodatkowy okres przejściowy dla zastosowania zasad niniejszego rozporządzenia w odniesieniu do tego systemu.

Komisja Europejska przyjmuje niniejsze rozporządzenie:

Rozdział I

Przedmiot rozporządzenia i definicje

Artykuł 1

Przedmiot rozporządzenia

Niniejsze rozporządzenie określa:

- a) cechy i specyfikacje techniczne niepowtarzalnego identyfikatora, który umożliwia sprawdzenie autentyczności produktów leczniczych i zidentyfikowanie pojedynczych opakowań;
- b) tryby przeprowadzania weryfikacji elementów zabezpieczających;
- c) przepisy dotyczące tworzenia, zarządzania i dostępności systemu repozytoriów, w którym powinny być zawarte informacje na temat elementów zabezpieczających;
- d) listę produktów leczniczych i kategorii produktów wydawanych na receptę, które nie posiadają elementów bezpieczeństwa;
- e) listę produktów leczniczych i kategorii produktów wydawanych bez recepty, które posiadają elementy bezpieczeństwa;
- f) procedury powiadamiania Komisji przez właściwe władze krajowe o produktach leczniczych sprzedawanych bez recepty, uznanych za zagrożone ryzykiem fałszowania oraz produktów leczniczych wydawanych na receptę nieuznanych za

objęte ryzykiem fałszowania, zgodnie z kryteriami określonymi w art. 54a (2) (b) Dyrektywy 2001/83/WE;

- g) procedury szybkiej oceny oraz decyzji w sprawie powiadomień, o których mowa w pkt (f) niniejszego artykułu.

Artykuł 2

Zakres

1. Niniejsze rozporządzenie ma zastosowanie do:
 - a) produktów leczniczych wydawanych na receptę, które powinny być zaopatrzone w elementy zabezpieczające na opakowaniu, zgodnie z art. 54a (1) Dyrektywy 2001/83/WE, jeśli nie zostały wymienione w wykazie określonym w załączniku I do niniejszego rozporządzenia;
 - b) produktów leczniczych wydawanych bez recepty, umieszczonych w wykazie zawartym w załączniku nr II do niniejszego rozporządzenia.
2. Dla celów niniejszego rozporządzenia, w przypadku odniesienia do opakowania w postanowieniach niniejszego rozporządzenia, przepis ma zastosowanie do opakowania zewnętrznego lub bezpośredniego opakowania, jeżeli produkt leczniczy nie posiada opakowania zewnętrznego.

Artykuł 3

Definicje

1. Dla celów niniejszego rozporządzenia stosuje się definicje zawarte w artykule 1 Dyrektywy 2001/83/WE.
2. Stosuje się następujące definicje:
 - 1) „niepowtarzalny identyfikator” oznacza funkcję zabezpieczającą umożliwiającą weryfikację autentyczności i identyfikację pojedynczego opakowania produktu leczniczego;
 - 2) „urządzenie zapobiegające nieuprawnionym ingerencjom” oznacza funkcję zabezpieczającą pozwalającą na sprawdzenie, czy opakowanie produktu leczniczego zostało naruszone;
 - 3) „wycofanie z eksploatacji niepowtarzalnego identyfikatora” oznacza operację zmiany aktywnego statusu niepowtarzalnego identyfikatora przechowywanego w systemie repozytoriów, o którym mowa w artykule 31 niniejszego rozporządzenia, do statusu utrudniającego dalszą pomyślną weryfikację autentyczności tego niepowtarzalnego identyfikatora;
 - 4) „aktywny niepowtarzalny identyfikator” oznacza niepowtarzalny identyfikator, który nie został wycofany lub który nie jest już wycofany;

- 5) „status aktywny“ oznacza status aktywny niepowtarzalnego identyfikatora przechowywanego w systemie repozytoriów, o którym mowa w art. 31;

Rozdział II

Specyfikacja techniczna unikalnego identyfikatora

Artykuł 4

Skład unikalnego identyfikatora

1. Producent powinien umieścić na opakowaniu produktu leczniczego niepowtarzalny identyfikator, który jest zgodny z następującymi specyfikacjami technicznymi:
 - a) niepowtarzalny identyfikator musi być ciągiem znaków numerycznych lub alfanumerycznych, który jest unikalny dla danego opakowania produktu leczniczego;
 - b) unikalny identyfikator będzie składał się z następujących elementów danych:
 - i) kodu umożliwiającego identyfikację, składającego się co najmniej z nazwy, nazwy zwyczajowej, postaci farmaceutycznej, mocy działania, wielkości opakowania i rodzaju opakowania produktu leczniczego opatrzonego niepowtarzalnym identyfikatorem („kod produktu“);
 - ii) numerycznego lub alfanumerycznego ciągu maksymalnie 20 znaków, wygenerowanego przez deterministyczny lub nie-deterministyczny algorytm randomizacji („numer seryjny“);
 - iii) krajowego numeru refundacyjnego lub innego krajowego numeru identyfikacji produktu leczniczego, jeżeli jest to wymagane przez państwo członkowskie, w którym produkt ma być wprowadzony do obrotu;
 - iv) numeru partii;
 - v) daty ważności.

Artykuł 5

Nośnik niepowtarzalnego identyfikatora

1. Producenci zastosują kodowanie niepowtarzalnego identyfikatora w dwuwymiarowym kodzie kreskowym.
2. Kod kreskowy będzie czytelny dla maszyny Matrycą Danych i będzie posiadał kodowanie korekcyjne równe lub wyższe niż te z Matrycy Danych ECC200. Kody kreskowe zgodne z normą Międzynarodowej Organizacji Normalizacyjnej/Międzynarodowej Komisji Elektrotechnicznej („ISO/IEC“) 16022: 2006 uznaje się za spełniające wymagania określone w niniejszym ustępie.

3. Producenci będą drukować kod kreskowy na opakowaniu na gładkiej, jednolitej, słabo odbłaskowej powierzchni.

Rozdział III

Przepisy ogólne na temat weryfikacji elementów bezpieczeństwa

Artykuł 10

Weryfikacja elementów bezpieczeństwa

Podczas weryfikacji elementów zabezpieczających producenci, hurtownicy i podmioty upoważnione lub uprawnione do dostarczania produktów leczniczych dla ludności powinny sprawdzić:

- a) autentyczność unikalnego identyfikatora;
- b) integralność urządzenia zapobiegającego nieuprawnionym ingerencjom.

Artykuł 11

Weryfikacja autentyczności unikalnego identyfikatora

Podczas weryfikacji niepowtarzalnego identyfikatora producenci, hurtownicy i podmioty upoważnione lub uprawnione do dostarczania produktów leczniczych dla ludności powinny sprawdzić niepowtarzalny identyfikator w porównaniu do niepowtarzalnych identyfikatorów zapisanych w systemach repozytoriów, o których mowa w art. 31. Niepowtarzalny identyfikator uważa się za autentyczny, gdy system repozytoriów zawiera aktywny niepowtarzalny identyfikator z kodem produktu i numerem seryjnym, które są identyczne, jak te zawarte w weryfikowanym niepowtarzalnym identyfikatorze.

Artykuł 12

Unikalne identyfikatory, które zostały wycofane z eksploatacji

Produkt leczniczy noszący niepowtarzalny identyfikator, który wycofano, nie będzie dalej rozpowszechniany ani dostarczany dla ludności, za wyjątkiem jednej z następujących sytuacji:

- a) niepowtarzalny identyfikator został wycofany, zgodnie z art. 22 (a), a produkt leczniczy jest dystrybuowany w celu eksportowania go poza Unię;
- b) niepowtarzalny identyfikator został wycofany wcześniej niż w momencie dostarczenia produktu leczniczego dla ludności, zgodnie z artykułami 23, 26, 28 lub 41;
- c) niepowtarzalny identyfikator został wycofany zgodnie z art. 22 (b) lub (c) lub art. 40, a produkt leczniczy jest dostarczany do podmiotu odpowiedzialnego za jego utylizację;
- d) niepowtarzalny identyfikator został wycofany zgodnie z art. 22 (d), a produkt leczniczy jest dostarczany właściwym organom krajowym (e).

Artykuł 13

Przywracanie statusu wycofanego niepowtarzalnego identyfikatora

1. Producenci, hurtownicy i podmioty upoważnione lub uprawnione do dostarczania produktów leczniczych dla ludności mogą przywrócić status wycofanego niepowtarzalnego identyfikatora do aktywnego statusu wyłącznie wtedy, gdy spełnione zostaną następujące warunki:
 - a) osoba wykonująca operację przywracania jest objęta tym samym zezwoleniem lub prawem i działa na takich samych warunkach, jak osoby, które wycofały niepowtarzalny identyfikator;
 - b) operacja przywrócenia statusu odbywa się nie później niż dziesięć dni po tym, jak niepowtarzalny identyfikator został wycofany;
 - c) nie upłynęła data ważności opakowania produktu leczniczego;
 - d) opakowanie produktu leczniczego nie zostało zarejestrowane w systemie repozytoriów jako usunięte, wycofane, przeznaczone do zniszczenia lub skradzione, a osoba wykonująca operację przywracania nie posiada wiedzy na temat tego, że opakowanie zostało skradzione;
 - e) produkt leczniczy nie został dostarczony dla ludności;
2. Produkty lecznicze posiadające niepowtarzalny identyfikator, których nie można przywrócić do statusu aktywnego, ponieważ warunki określone w ust. 1 nie zostały spełnione, nie są zwracane do magazynu leków przeznaczonych do sprzedaży.

Rozdział V

Sposoby weryfikacji elementów bezpieczeństwa i wycofanie z eksploatacji niepowtarzalnego identyfikatora przez hurtowników

Artykuł 20

Weryfikacja autentyczności niepowtarzalnego identyfikatora przez sprzedawców hurtowych

Hurtownik weryfikuje autentyczność niepowtarzalnego identyfikatora co najmniej następujących produktów leczniczych będących w jego fizycznym posiadaniu:

- a) produkty lecznicze zwrócone do niego przez podmioty uprawnione do dostarczania produktów leczniczych dla ludności lub przez innego hurtownika;
- b) produkty lecznicze, które otrzymuje on od hurtownika, który nie jest ani producentem, ani sprzedawcą hurtowym posiadającym zezwolenie na wprowadzanie do obrotu, ani

hurtownikiem, który został wyznaczony przez posiadacza pozwolenia na wprowadzanie do obrotu, w drodze pisemnej umowy, do przechowywania i dystrybucji produktów objętych jego pozwoleniem na wprowadzanie do obrotu w jego imieniu.

Artykuł 21

Odstępstwa od art. 20(b)

Weryfikacja autentyczności niepowtarzalnego identyfikatora produktu leczniczego nie jest wymagana zgodnie z art/20 (b) w każdej z następujących sytuacji:

- a) gdy produkt leczniczy zmienia własność, ale pozostaje w fizycznym posiadaniu tego samego hurtownika;
- b) gdy produkt leczniczy jest dystrybuowany na terytorium państwa członkowskiego, między dwoma magazynami należącymi do tego samego hurtownika lub tego samego podmiotu prawnego, a nie odbywa się sprzedaż.

Artykuł 22

Wycofywanie niepowtarzalnych identyfikatorów z użycia przez sprzedawców hurtowych

Hurtownicy będą weryfikować autentyczność i wycofywać niepowtarzalny identyfikator następujących produktów leczniczych:

- a) produktów, które zamierza dystrybuować poza Unią;
- b) produktów, które zostały mu zwrócone przez podmioty upoważnione lub uprawnione do dostarczania produktów leczniczych dla ludności lub innego hurtownika i nie mogą zostać zwrócone do magazynu leków przeznaczonych do sprzedaży;
- c) produktów, które są przeznaczone do zniszczenia;
- d) produktów, które, będąc w jego fizycznym posiadaniu, są wymagane w formie próbki przez właściwe organy;
- e) produktów, które zamierza dystrybuować na rzecz osób lub instytucji, o których mowa w art. 23, jeżeli jest to wymagane przez ustawodawstwo krajowe, zgodnie z niniejszym artykułem.

Artykuł 24

Działania, które podejmują sprzedawcy hurtowi w przypadku manipulacji lub podejrzenia fałszerstwa

Hurtownik nie będzie dostarczał ani eksportował produktów leczniczych, w przypadku których ma powody by sądzić, że opakowanie produktu leczniczego zostało naruszone lub gdy weryfikacja elementów zabezpieczających wskazuje, że produkt może nie być autentyczny. Natychmiast informuje odpowiednie organy właściwe.

Rozdział VI
Tryby weryfikacji
elementów zabezpieczających
i wycofywania niepowtarzalnego
identyfikatora przez podmioty
upoważnione lub uprawnione
do dostarczania produktów leczniczych
dla ludności

Artykuł 25
Obowiązki stron uprawnionych
do dostarczania produktów leczniczych
dla ludności

1. Podmioty upoważnione lub uprawnione do dostarczania produktów leczniczych dla ludności weryfikują elementy zabezpieczające i wycofują niepowtarzalny identyfikator każdego produktu leczniczego zawierający elementy zabezpieczające, który dostarczają ludności w momencie ich dostarczania dla ludności.
2. Niezależnie od postanowień ustępu 1, podmioty upoważnione lub uprawnione do dostarczania produktów leczniczych dla ludności w ramach instytucji opieki zdrowotnej mogą prowadzić tę weryfikację i wycofywanie w dowolnym czasie, gdy produkt leczniczy jest w fizycznym posiadaniu zakładu opieki zdrowotnej, o ile nie ma miejsca sprzedaż produktów leczniczych od momentu dostarczenia produktu do zakładu opieki zdrowotnej do momentu dostarczenia go dla ludności.
3. W celu weryfikacji autentyczności niepowtarzalnego identyfikatora produktu leczniczego i wycofania tego niepowtarzalnego identyfikatora, podmioty upoważnione lub uprawnione do dostarczania produktów leczniczych dla ludności powinny podłączyć się do systemu repozytoriów, o którym mowa w art. 31, poprzez krajowe lub ponadnarodowe repozytorium obsługujące terytorium państwa członkowskiego, w którym są one upoważnione lub uprawnione.
4. Dokonują one także weryfikacji elementów bezpieczeństwa i wycofują niepowtarzalny identyfikator następujących produktów leczniczych wyposażonych w elementy bezpieczeństwa:
 - a) produkty lecznicze będące w ich fizycznym posiadaniu, które nie mogą być zwrócone do hurtowników lub producentów;
 - b) produkty lecznicze będące w ich fizycznym posiadaniu, które w formie próbek są wymagane przez właściwe organy, zgodnie z ustawodawstwem krajowym;
 - c) produkty lecznicze, które dostarczają do dalszego wykorzystania jako autoryzowane badawcze produkty lecznicze i pomocnicze

produkty lecznicze dopuszczone do obrotu zgodnie z definicją zawartą w art. 2 (2) (9) i (10) Rozporządzenia (UE) nr 536/2014.

Artykuł 26
Odstępstwa od artykułu 25

1. Podmioty upoważnione lub uprawnione do dostarczania produktów leczniczych dla ludności są zwolnione z obowiązku weryfikacji elementów zabezpieczających i wycofywania unikalnego identyfikatora produktów leczniczych dostarczanych do nich jako darmowe próbki zgodnie z art. 96 Dyrektywy 2001/83/WE.
2. Podmioty upoważnione lub uprawnione do dostarczania produktów leczniczych dla ludności, które nie działają w zakładzie opieki zdrowotnej lub w aptece, są zwolnione z obowiązku weryfikacji produktów leczniczych dla ludności są zwolnione z obowiązku weryfikacji elementów zabezpieczających i wycofywania niepowtarzalnego identyfikatora produktów leczniczych, jeżeli obowiązek ten został nałożony na hurtowników przez ustawodawstwo krajowe zgodnie z art. 23.
3. Niezależnie od postanowień art. 25, państwa członkowskie mogą, jeśli to konieczne, aby dostosować się do szczególnych cech łańcucha dostaw na ich terytorium, zwolnić osoby uprawnione do dostarczania produktów leczniczych dla ludności, działające w zakładzie opieki zdrowotnej, z obowiązku weryfikacji i wycofania niepowtarzalnego identyfikatora, pod warunkiem że spełnione zostaną następujące warunki:
 - a) podmiot upoważniony lub uprawniony do dostarczania produktów leczniczych dla ludności otrzymuje produkt leczniczy opatrzony niepowtarzalnym identyfikatorem przez hurtownika należącego do tego samego podmiotu prawnego, jako instytucji opieki zdrowotnej;
 - b) weryfikacja i wycofywanie niepowtarzalnego identyfikatora są wykonywane przez hurtownika, który dostarcza produkt do instytucji opieki zdrowotnej;
 - c) nie ma miejsca sprzedaż produktu leczniczego pomiędzy hurtownikiem dostarczającym produkt a tą instytucją opieki zdrowotnej;
 - d) produkt leczniczy jest dostarczany ludności w ramach tej instytucji opieki zdrowotnej.

Artykuł 27
Obowiązki
podczas stosowania odstępstw

Jeżeli weryfikacja i wycofywanie niepowtarzalnego identyfikatora są przeprowadzane wcześniej niż określono w art. 25 (1)m, zgodnie z art. 23

lub 26, integralność urządzenia zapobiegającego nieuprawnionym ingerencjom jest weryfikowana w momencie, gdy produkt leczniczy jest dostarczany ludności.

Artykuł 28

Obowiązki przy dostawie tylko części opakowania

Niezależnie od postanowień artykułu 25 (1), jeżeli podmioty uprawnione lub upoważnione do dostarczania produktów leczniczych dla ludności dokonują dostarczenia tylko części opakowania produktu leczniczego, którego niepowtarzalny identyfikator nie został wycofany, sprawdzają one elementy zabezpieczające i wycofanie niepowtarzalnego identyfikatora, gdy opakowanie jest otwierane po raz pierwszy.

Artykuł 29

Obowiązki w przypadku niezdolności do weryfikacji autentyczności i wycofania z eksploatacji niepowtarzalnego identyfikatora

Niezależnie od postanowień art. 25 (1), jeżeli problemy techniczne uniemożliwiają podmiotom uprawnionym lub upoważnionym do dostarczania produktów leczniczych dla ludności weryfikację autentyczności i wycofanie niepowtarzalnego identyfikatora w czasie, gdy produkt leczniczy z tym niepowtarzalnym identyfikatorem jest dostarczany dla ludności, osoby uprawnione lub upoważnione do dostarczania produktów leczniczych dla ludności dokonują zapisu niepowtarzalnego identyfikatora, a gdy tylko zostaną rozwiązane problemy techniczne, dokonują weryfikacji autentyczności i wycofania niepowtarzalnego identyfikatora.

Artykuł 30

Działania podejmowane przez osoby upoważnione do dostarczania produktów leczniczych dla ludności w przypadku podejrzenia sfalszowania

Jeżeli osoby uprawnione lub upoważnione do dostarczania produktów leczniczych dla ludności mają powody, by sądzić, że opakowanie produktu leczniczego zostało naruszone lub weryfikacja elementów zabezpieczających wskazuje, że produkt może nie być autentyczny, osoby uprawnione bądź upoważnione do dostarczania produktów leczniczych dla ludności nie dostarczają produktu i niezwłocznie zawiadamiają właściwe organy.

Rozdział VIII

Obowiązki posiadaczy pozwoleń na dopuszczenie do obrotu, importerów równoległych oraz dystrybutorów równoległych

Artykuł 40

Produkty wycofane, usunięte z rynku lub skradzione

Posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu lub, w przypadku importu równoległego lub równoległe dystrybuowanych produktów leczniczych opatrzonych równoważnym niepowtarzalnym identyfikatorem dla celów zgodności z art. 47a Dyrektywy 2001/83/WE, osoba odpowiedzialna za wprowadzanie produktu leczniczego do obrotu, niezwłocznie podejmuje następujące środki:

- a) zapewnia usunięcie niepowtarzalnego identyfikatora produktu leczniczego, który ma zostać usunięty lub wycofany z każdego krajowego lub ponadnarodowego repozytorium obsługującego terytorium państwa członkowskiego lub państw Członkowskich, w których odwołanie lub cofnięcie ma się odbyć;
- b) zapewnia usunięcie niepowtarzalnego identyfikatora produktu leczniczego, w przypadku którego wiadomo, że został skradziony, z każdego krajowego lub ponadnarodowego repozytorium, w którym przechowywane są informacje o tym produkcie;
- c) wskazuje w repozytoriach, o których mowa w punktach (a) i (b), że produkt został odwołany lub wycofany bądź skradziony, w stosownych przypadkach.

Artykuł 41

Produkty dostarczane jako darmowe próbki

Posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu zamierzający dostarczyć któryś ze swych produktów leczniczych jako darmową próbkę, zgodnie z art 96 Dyrektywy 2001/83/WE, w przypadku gdy produkt jest wyposażony w elementy zabezpieczające, wskazuje go jako darmową próbkę w systemie repozytoriów, zapewnia wycofanie jego niepowtarzalnego identyfikatora przed przekazaniem go do osób uprawnionych do wystawienia recepty na ten produkt.

Artykuł 42

Usuwanie niepowtarzalnych identyfikatorów z systemu repozytoriów

Posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego lub, w przypadku importu równoległego lub równoległe dystrybuowanych produktów leczniczych opatrzonych równoważnym niepowtarzalnym identyfikatorem dla celów

zgodności z artykułem 47a Dyrektywy 2001/83 / WE, osoba odpowiedzialna za wprowadzenie produktu leczniczego na rynek nie powinna przysyłać niepowtarzalnych identyfikatorów do systemu repozytoriów przed usunięciem z nich ewentualnych starszych niepowtarzalnych identyfikatorów zawierających taki sam kod produktu i numer seryjny, jak przesyłane identyfikatory.

Rozdział IX

Obowiązki krajowych organów właściwych

Artykuł 43

Informacje, które są dostarczane przez właściwe krajowe organy

Właściwe organy krajowe udostępniają następujące informacje posiadaczom pozwoleń na dopuszczenie do obrotu, producentom, hurtownikom i osobom uprawnionym do dostaw produktów leczniczych dla ludności, na ich wniosek:

- a) produkty lecznicze wprowadzone do obrotu na ich terytorium mają zawierać elementy zabezpieczające, zgodnie z art 54 (o) Dyrektywy 2001/83/WE i niniejszego rozporządzenia;
- b) produkty lecznicze wydawane na receptę lub podlegające refundacji, dla których zakres niepowtarzalnego identyfikatora został rozszerzony dla celów refundacji lub monitorowania bezpieczeństwa leków, zgodnie z artykułem 54a (5) Dyrektywy 2001/83/WE;
- c) produkty lecznicze, dla których zakres urzędzenia zapobiegającego nieuprawnionym ingerencjom został rozszerzony w celu zapewnienia bezpieczeństwa pacjenta, zgodnie z art 54a (5) Dyrektywy 2001/83/WE.

Artykuł 44

Nadzór nad systemem repozytoriów

1. Właściwe organy krajowe powinny nadzorować funkcjonowanie wszelkich repozytoriów fizycznie znajdujących się na ich terytorium w celu zweryfikowania, w razie konieczności za pomocą kontroli, czy repozytorium i osoba prawna odpowiedzialna za utworzenie i zarządzanie repozytorium zachowują zgodność z wymaganiami niniejszego rozporządzenia.
2. Właściwy organ krajowy może przekazać część swoich obowiązków, na podstawie niniejszego artykułu, do właściwego organu innego państwa członkowskiego lub na rzecz osoby trzeciej, w drodze pisemnej umowy.
3. W przypadku gdy repozytorium fizycznie nie znajdujące się na terytorium państwa członkowskiego jest wykorzystywane w celu weryfikacji autentyczności produktów leczniczych

wprowadzonych do obrotu w tym państwie członkowskim, właściwy organ tego państwa członkowskiego może obserwować inspekcję repozytorium lub wykonać niezależną kontrolę, z zastrzeżeniem zgody państwa członkowskiego, w którym repozytorium fizycznie się znajduje.

4. Właściwy krajowy organ przekazuje raporty z działań nadzorczych do Europejskiej Agencji Leków, która udostępnia je innym właściwym organom krajowym i Komisji.
5. Właściwe organy krajowe mogą przyczynić się do zarządzania każdym repozytorium wykorzystywanym w celu identyfikacji produktów leczniczych i sprawdzić autentyczność lub wycofać unikalne identyfikatory produktów leczniczych wprowadzonych do obrotu na terytorium danego państwa członkowskiego.

Właściwe organy krajowe mogą uczestniczyć w zarządzie osób prawnych prowadzących te repozytoria do wysokości maksymalnie jednej trzeciej liczby członków zarządu.

Rozdział XI

Przepisy przejściowe i data wejścia w życie

Artykuł 48

Przepisy przejściowe

Produkty lecznicze, które zostały dopuszczone do sprzedaży lub dystrybucji bez elementów bezpieczeństwa w państwie członkowskim przed dniem, w którym niniejsze rozporządzenie zaczyna obowiązywać w tym państwie członkowskim, a nie zostały przepakowane lub na nowo oznakowane później, mogą być wprowadzane do obrotu, dystrybuowane i dostarczane do publicznej wiadomości w tym państwie członkowskim do czasu ich wygaśnięcia.

Artykuł 50

Data wejścia w życie

Niniejsze rozporządzenie wchodzi w życie dwudziestego dnia po jego opublikowaniu w *Dzienniku Urzędowym Unii Europejskiej*.

Niniejsze rozporządzenie stosuje się od dnia [3 lata po publikacji].

Jednakże państwa członkowskie, o których mowa w artykule 2 ustęp 2 akapit drugi, litera (b) zdanie drugie, Dyrektywy 2011/62/UE stosuje się artykuły od 1 do 48 niniejszego rozporządzenia najpóźniej od [9 lat po publikacji].

Niniejsze rozporządzenie wiąże w całości i jest bezpośrednio stosowane we wszystkich państwach członkowskich.

Otrzymano: 2016.02.10 · Zaakceptowano: 2016.10.25

Buprenorfina: alternatywa dla metadonu w terapii substytucyjnej uzależnienia od opioidów

Jadwiga Zalewska-Kaszubska

Zakład Farmakodynamiki Katedry Biofarmacji, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

Adres do korespondencji: Jadwiga Zalewska-Kaszubska, Zakład Farmakodynamiki, Wydział Farmaceutyczny, ul. Muszyńskiego 1, 90-151 Łódź, e-mail: jadwiga.zalewska-kaszubska@umed.lodz.pl

Buprenorphine: an alternative to methadone replacement therapy for opioid dependence

Buprenorphine is a semisynthetic alkaloid opium derivative of thebaine with partial μ -opioid receptor agonist and κ -opioid receptor antagonist activity. Its different, from other opioids, pharmacological profile makes it effective and well tolerated in the substitution therapy of opioid dependence. It seems to be a much safer alternative to methadone and a chance for a much easier access to substitution therapy for addicted subjects. Although its effectiveness in wide range of doses is similar to methadone, due to being a partial m -opioid receptor agonist its effectiveness in heavily addicted patients may be insufficient. In their case, using it as an alternative to methadone is questionable. Substitution treatment with both buprenorphine and methadone can result in a number of side effects. However, the unique properties of buprenorphine make it a safer drug, even after overdose. Moreover, a combination of buprenorphine with naloxone, an opioid antagonist, additionally enhances its safety.

Keywords: buprenorphine, methadone, opioid substitution treatment.

© Farm Pol, 2017, 73 (1): 44–49

Wstęp

Buprenorfina jest półsyntetyczną pochodną tebainy, alkaloidu opium o silnym działaniu przeciwbólowym, 25–50 razy silniejszym od morfiny [1]. Charakteryzuje się złożonym mechanizmem działania. Jest silnym, ale częściowym agonistą receptorów μ -opiodowych, słabym agonistą receptorów δ -opiodowych oraz antagonistą receptorów κ -opiodowych. Oddziałuje również ze stosunkowo niedawno odkrytym receptorem dla nocycetyny [2]. Efektem wiązania z receptorem μ -opiodowym jest analgeza nadrdzeniowa, depresja oddechowa oraz mioza,

natomiast blokowanie receptorów κ -opiodowych związane jest ze zmniejszeniem analgezji rdzeniowej i dysforii oraz słabszym działaniem psychomimetycznym w porównaniu do pełnych agonistów [3, 4].

Buprenorfina charakteryzuje się szerokim marginesem bezpieczeństwa ze względu na występowanie tzw. „efektu sufitowego” lub inaczej „pułapowego”. Dlatego nawet przy znacznym przedawkowaniu jej depresyjny wpływ na ośrodek oddechowy jest ograniczony, przy czym efekt pułapowy nie występuje w stosunku do analgezji [5]. Natomiast efekt ten dotyczy także subiektywnego odczuwania euforii, co zmniejsza chęć do sięgania po buprenorfinę przez osoby uzależnione.

Buprenorfina w leczeniu bólu

Wskazaniem do stosowania jest leczenie bólu o średnim i dużym nasileniu, spowodowanym zarówno chorobami nowotworowymi, jak i nienowotworowymi.

Buprenorfina wykazuje również skuteczność w leczeniu bólu neuropatycznego [6, 7]. Opisano przypadki, gdzie okazała się skuteczniejsza od fentanylu, stosowanego w postaci systemów transdermalnych [8]. Ze względu na długotrwałe utrzymywanie się buprenorfiny w osoczu jej podawanie pozwala uzyskać wydłużone działanie przeciwbólowe i zmniejszenie potencjalnych efektów niepożądanych leku. Lek podaje się w postaci iniekcji, tabletek podjęzykowych lub plastrów, w dawkach stosunkowo niskich w porównaniu do dawek stosowanych w leczeniu uzależnienia od opioidów. Typowa dawka przeciwbólowa buprenorfiny podawana domięśniowo lub dożylnie to

0,3–0,6 mg, a jej przeciwbólowe działanie utrzymuje się około 6 do 8 godzin.

Profil farmakokinetyczny

Po podaniu doustnym buprenorfina wchłania się słabo, a jej dostępność biologiczna wynosi ok. 14% [9]. Wynika to głównie z metabolizmu w enterocytach oraz efektu pierwszego przejścia przez wątrobę. Natomiast ze względu na dużą lipofilność buprenorfina dobrze wchłania się po podaniu przezskórnym i przezsłuzówkowym. Po podaniu podjęzykowym jej dostępność biologiczna sięga 30–50%, ponieważ droga ta pozwala na ominięcie metabolizmu wątrobowego [10].

Czas do osiągnięcia maksymalnego stężenia w osoczu wynosi od 30 minut do 3,5 godziny po podaniu jednorazowej dawki, natomiast po zastosowaniu wielokrotnym od 1 do 2 godzin. Buprenorfina wiąże się w 96% z białkami osocza (α - i β -globulinami) [11].

Buprenorfina charakteryzuje się długim okresem biologicznego półtrwania po podaniu podjęzykowym (około 20 godzin). Powoli odłącza się od receptora μ -opiodowego i ta cecha prawdopodobnie odpowiada za jej długotrwały efekt terapeutyczny. Buprenorfina bardzo silnie hamuje desensytyzację receptorów opiodowych, co także może, w sposób znaczący, wpływać na silne i przedłużone działanie przeciwbólowe [12]. Umożliwia to jej stosowanie raz dziennie, a nawet rzadziej. W badaniach klinicznych wykazano jej skuteczność przy stosowaniu trzy razy w tygodniu [13, 14].

Bezpieczeństwo stosowania buprenorfiny

Buprenorfina, będąc częściowym agonistą, charakteryzuje się lepszym profilem bezpieczeństwa w stosunku do innych opiodów, co zostało potwierdzone badaniami klinicznymi [15]. Podstawowe działania niepożądane są podobne jak w przypadku innych opiodów, czyli nudności, wymioty, zaparcia, ale o mniejszym nasileniu [15]. Buprenorfina wywołuje również charakterystyczne dla opiodów zwężenie źrenicy, senność i swędzenie skóry. Jej potencjał uzależniający wydaje się być znacznie niższy niż pełnych agonistów opiodowych. W przeciwieństwie do morfiny wywołuje tylko niewielkie uzależnienie fizyczne oraz łagodne objawy odstawienia, nawet po nagłym zaprzestaniu jej stosowania [16–18]. Buprenorfina wykazuje działanie pułapowe w stosunku do depresji oddechowej i pozostaje jednym z najbezpieczniejszych pod tym względem opiodów. W przypadku jej przedawkowania nie dochodzi do zaburzeń oddychania [19]. Również w mniejszym

Tabela 1. Porównanie bezpieczeństwa stosowania buprenorfiny i metadonu

	Metadon	Buprenorfina
Wpływ na układ oddechowy	silny	niewielki
Zaparcia	tak	o małym nasileniu
Układ immunologiczny	supresja	brak supresji
Nudności i wymioty	tak	mniej nasilone
Zwężenie źrenicy	tak	tak
Działanie kardi toksyczne	tak	nie
Zespół odstawienia	tak	łagodne objawy
Wpływ na funkcje poznawcze i psychomotoryczne	tak	w mniejszym stopniu, w porównaniu do innych opiodów
Sedacja	nasilona	niewielka
Wzmocniona potliwość	bardzo często	bardzo często

stopniu niż inne opiody upośledza funkcje poznawcze, a w wielu przypadkach jej wpływ na nie i na funkcje psychomotoryczne jest porównywalny z placebo [20]. Porównanie bezpieczeństwa stosowania buprenorfiny i metadonu przedstawiono w tabeli 1.

Buprenorfina w przeciwieństwie do metadonu nie wykazuje działania kardi toksycznego. Ponieważ nie wydłuża odstępu QTc, istnieje mniejsze ryzyko wystąpienia groźnych dla życia arytmii komorowych związanych z wydłużeniem czasu repolarizacji komór (*torsade de pointes*) [21].

Podobnie do innych opiodów oddziałuje na funkcjonowanie układu pokarmowego, ale w przeciwieństwie do nich ma niewielki wpływ na ciśnienie w drogach żółciowych i w trzustce. Również w mniejszym stopniu niż inne opiody spowalnia perystaltykę jelit, a co za tym idzie – wykazuje zdecydowanie niższe ryzyko zaparć w porównaniu do pełnych agonistów [11].

Badania eksperymentalne wykazały także brak immunosupresyjnego działania buprenorfiny w przeciwieństwie do większości leków opiodowych [22].

Terapia substytucyjna uzależnienia od opiodów

Leczenie substytucyjne, które odgrywa kluczową rolę w terapii zależności opiodowej, nastawione jest na redukcję szkód i ograniczenie pozamedycznego przyjmowania opiodów. W połączeniu z opieką socjalną, medyczną oraz psychologiczną terapia substytucyjna daje największe prawdopodobieństwo skuteczności spośród innych dostępnych form terapii [23]. Najczęściej stosowanymi i rekomendowanymi preparatami są całkowicie lub częściowi agonści receptorów opiodowych – metadon i buprenorfina. Obecnie obydwa leki są rekomendowane przez WHO jako istotne dla zwalczania zależności opiodowej. Buprenorfina i metadon blokują

euforyzujące działanie używanych nielegalnie opioidów i zapobiegają wystąpieniu zespołu abstynencyjnego. Dotychczas głównym lekiem stosowanym w leczeniu podtrzymującym był metadon [24]. Jednak wiele jego działań niepożądanych, obejmujących m.in. ryzyko depresji oddechowej czy nasiloną sedację, doprowadziło do zainteresowania alternatywnymi formami farmakoterapii. U osób uzależnionych od opioidów zaczęto stosować buprenorfinę, pierwotnie wprowadzoną do lecznictwa na jako silny, opioidowy lek przeciwbólowy.

Buprenorfina w terapii zależności opioidowej

Unikalne właściwości farmakologiczne buprenorfiny oraz wyraźnie odmienny profil w porównaniu do innych opioidów sprawiają, że jest skuteczna i dobrze tolerowana w leczeniu substytucyjnym. Po raz pierwszy została zatwierdzona w tym celu w 1996 r. we Francji, a sześć lat później w USA. Obecnie leczenie substytucyjne buprenorfiną jest prowadzone w ponad 44 krajach na świecie [25]. Coraz powszechniej stosuje się ją zamiast metadonu, szczególnie u pacjentów źle znoszących jego działania oraz u kobiet w ciąży.

Buprenorfina wykazuje wyższe powinowactwo do receptorów μ -opiodowych niż inne uzależniające opioidy, co uniemożliwia ich dostęp do tych receptorów. W konsekwencji, u pacjentów uzależnionych przyjmujących buprenorfinę nie dochodzi do wywołania oczekiwanych efektów euforyzujących po przyjęciu n.p. morfiny czy heroiny. Ponadto buprenorfina wypiera z połączenia z receptorem pełnych agonistów opioidowych i w ten sposób blokuje ich działanie [26]. Ponieważ buprenorfina jest również antagonistą receptorów κ -opiodowych, odpowiedzialnych za wywoływanie niektórych objawów związanych z odstawieniem opioidów, takich jak np. przewlekła depresja czy stany dysforyczne, jej podawanie może wywołać pozytywny nastrój i dobre samopoczucie, a przez to zwiększyć szansę na wyleczenie [27].

Terapia substytucyjna buprenorfiną składa się z trzech faz: indukcji, stabilizacji oraz podtrzymywania. Indukcja jest pierwszym etapem, który obejmuje pomoc pacjentom przy rozpoczęciu procesu przechodzenia z niekontrolowanego uzależnienia opioidowego na buprenorfinę. Jej celem jest ustalenie minimalnej dawki buprenorfiny pozwalającej na zaprzestanie lub przynajmniej ograniczenie przyjmowania innych opioidów bez objawów odstawienia, wyeliminowania lub przynajmniej zminimalizowania działań niepożądanych oraz zmniejszenia objawów głodu narkotykowego. Faza stabilizacji rozpoczyna się, gdy pacjent przestaje doświadczać objawów odstawienia, nie

doświadcza żadnych efektów niepożądanych lub są one minimalne i nie występują u niego niekontrolowane napady głodu narkotykowego. Preparaty buprenorfiny dostępne w Polsce przedstawiono w tabeli 2. Utrzymanie abstynencji, czyli ostatnia faza, jest najdłuższym okresem terapii, w którym pacjent przyjmuje buprenorfinę. Okres ten jest dostosowany do potrzeb pacjenta i może być nieograniczony.

W wielu krajach, w których buprenorfina jest dostępna w postaci tabletek podjęzykowych zwiększa się ryzyko jej nadużywania poprzez próby rozpuszczania tabletek i następnie wstrzykiwania przez osoby uzależnione. Aby zapobiec takiemu niekontrolowanemu przyjmowaniu buprenorfiny, we wrześniu 2006 r. Komisja Europejska dopuściła do terapii substytucyjnej preparat o nazwie Suboxone, który oprócz buprenorfiny zawiera nalokson, antagonistę receptorów opioidowych, w stosunku 4:1. Takie połączenie buprenorfiny z naloksonem ma na celu ograniczenie przyjmowania leku niezgodnie z przeznaczeniem. Po podaniu podjęzykowym nalokson wchłania się tylko w niewielkim stopniu i nie wywołuje działania farmakologicznego, natomiast w przypadku dożylnego wstrzyknięcia rozwija się gwałtowny zespół abstynencyjny, a działanie euforyzujące buprenorfiny nie występuje [28]. W tej postaci buprenorfiny od 2008 r. jest stosowana w leczeniu zależności opioidowej w Polsce.

Ze stosowaniem preparatów podjęzykowych wiążą się pewne ograniczenia, ponieważ w celu uzyskania maksymalnych korzyści terapeutycznych konieczne jest ich systematyczne przyjmowanie, a wydawanie do domu może prowadzić do stosowania niezgodnego z zaleceniami. W celu rozwiązania problemów z przestrzeganiem właściwego użytkowania i zapobiegania nadużywaniu buprenorfiny z przyczyn niemedycznych w ostatnim czasie wprowadzono do terapii implanty z buprenorfiną, które zapewniają stały, niski poziom leku przez 6 miesięcy [29]. Skuteczność tej formy podawania buprenorfiny jest wyższa w porównaniu z placebo, co stwierdzono na podstawie badania zawartości nielegalnych opioidów w próbkach moczu pobieranych od pacjentów poddanych terapii [30]. Stwierdzono również, że stosowanie 6-miesięcznych implantów z buprenorfiną wykazuje podobną skuteczność w leczeniu podtrzymującym u pacjentów ze stabilną abstynencją, jak codzienne przyjmowanie tabletki podjęzykowej. Z badań klinicznych typu non-inferiority wynika również, że implanty z buprenorfiną skutkują znacznym ograniczeniem niekontrolowanego stosowania opioidów i nie są gorsze od tabletek podjęzykowych zawierających buprenorfinę i nalokson [31, 32].

Tabela 2. Preparaty buprenorfiny dostępne w Polsce [Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, www.urpl.gov.pl (dostęp 19.10.2016)]

Nazwa handlowa	Podmiot odpowiedzialny	Postać i dawki	Wskazania
Suboxone	RB Pharmaceuticalc Limited	tabletki podjęzykowe buprenorfiny/naloksonu w stosunku 4:1 2 mg buprenorfiny i 0,5 mg naloksonu 8 mg buprenorfiny i 2 mg naloksonu	terapia uzależnienia
Bunondol	Warszawskie Zakłady Farmaceutyczne POLFA S.A.	tabletki podjęzykowe 0,2 mg, 0,4 mg roztwór do wstrzykiwań 0,3 mg/ml	ból umiarkowany do silnego
Buprenorfina Teva	Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.	system transdermalny, plaster: 35 µg/h, 52,5 mg/h, 70 mg/h	ból umiarkowany do silnego
Kennaf	Actavis Group PTC ehf.	system transdermalny, plaster: 35 µg/h, 52,5 mg/h, 70 mg/h	ból umiarkowany do silnego
Melodyn 35 µg/h	G.L. Pharma	system transdermalny 35 µg/h (20 mg buprenorfiny w plastrze) 52,5 µg/h (30 mg buprenorfiny w plastrze) 70 µg/h (40 mg buprenorfiny w plastrze)	ból umiarkowany do silnego
Norspan	Norpharma A/S	system transdermalny 5 mg/h, 10 mg/h, 20 mg/h	ból umiarkowany do silnego
Norvipren	Sandoz GmbH	system transdermalny 5 mg/h, 10 mg/h, 20 mg/h, 35 mg/h, 52,5 mg/h, 70 mg/h	ból umiarkowany do silnego
Transtec 35 µg/h	Gruenthal GmbH	system transdermalny, plaster: 35 µg/h (20 mg buprenorfiny w plastrze)	ból umiarkowany do silnego
Transtec 52,5 µg/h	Gruenthal GmbH	system transdermalny, plaster: 52,5 µg/h (30 mg buprenorfiny w plastrze)	ból umiarkowany do silnego
Transtec 70 µg/h	Gruenthal GmbH	system transdermalny, plaster: 70 µg/h (40 mg buprenorfiny w plastrze)	ból umiarkowany do silnego

Porównanie skuteczności buprenorfiny i metadonu

Badania porównawcze buprenorfiny i metadonu wykazały, iż obydwa leki mają podobną skuteczność w zakresie kontynuacji leczenia przez 12 tygodni, a w przypadku buprenorfiny odsetek próbek moczu, w których stwierdzano obecność nielegalnie przyjmowanych opioidów był znacząco niższy [33]. Również w badaniu 17-tygodniowym, jak i w jednym badaniu 6-miesięcznym wskaźnik uczestnictwa pacjentów w badaniu do końca terapii był dla obu leków podobny [34, 35]. Inne badania wykazują, że w dłuższym okresie leczenie buprenorfiną wiąże się z większym wskaźnikiem przedwczesnego przerwania terapii po 17–18 tygodniach, w porównaniu do 24–26 tygodni w grupie przyjmującej metadon [36, 37]. Przyczyny tych różnic nie są znane. Być może wynikają ze zbyt niskiej dawki buprenorfiny lub z faktu, że przerwanie leczenia buprenorfiną jest bardziej komfortowe niż w przypadku metadonu ze względu na łagodne objawy odstawienne.

Na podstawie metaanalizy 31 badań klinicznych kontrolowanych placebo stwierdzono, że buprenorfina w dawce powyżej 2 mg jest skuteczniejsza od placebo w leczeniu podtrzymującym. Jednak w porównaniu do metadonu, przy stosowaniu stałych niskich dawek buprenorfiny mniej osób utrzymuje abstynencję. Natomiast

w przypadku jej stosowania w zmiennych dawkach średnich lub wysokich (16 mg i wyższych), dostosowanych do objawów obserwowanych u pacjentów, skuteczność w ograniczaniu przyjmowania nielegalnych opioidów jest porównywalna z metadonem [38].

Pomimo że w niektórych kontrolowanych badaniach porównawczych buprenorfina i metadon mają podobną skuteczność, to u pewnej grupy pacjentów silnie uzależnionych podawanie buprenorfiny może być niewystarczające. Również nagłe przejście od metadonu do buprenorfiny może powodować dyskomfort u pacjenta, zależny zarówno od wielkości podtrzymującej dawki metadonu, jak i przejściowej dawki buprenorfiny [39]. Zaobserwowano, że tabletki podjęzykowe buprenorfiny z naloksonem, szczególnie w dużej dawce, mogą przyspieszyć zespół odstawienia u pacjentów przyjmujących metadon w dawce 100 mg [40]. W takich sytuacjach należy ostrożnie podchodzić do zastępowania metadonu buprenorfiną.

Problem uzależnienia od opioidów dotyczy także szczególnej grupy pacjentów, jaką stanowią kobiety w ciąży. Z przeglądu piśmiennictwa wynika, iż buprenorfina jest bezpieczniejsza od metadonu, zarówno dla matek, jak i noworodków [41]. Zespół abstynencyjny u noworodków oraz poród przedwczesny zdarzają się rzadziej w grupie pacjentek leczonych buprenorfiną. W grupie tej zaobserwowano także mniejszą liczbę powikłań w czasie porodu

w porównaniu do grupy kobiet leczonych metadonem. Czas trwania terapii zespołu abstynencyjnego, całkowita ilość morfiny konieczna do leczenia noworodków oraz długość pobytu w szpitalu były znacznie wyższe u kobiet otrzymujących metadon. Noworodki, których matki były leczone buprenorfiną miały w chwili narodzin większą masę urodzeniową, długość ciała oraz obwód głowy, w porównaniu do noworodków, których matki przyjmowały metadon [41].

Podsumowanie

Buprenorfina ma podobną skuteczność do metadonu w dość szerokim zakresie dawek, jednak jest tylko częściowym agonistą receptorów μ -opiodowych i u osób wymagających dużych dawek podtrzymujących opiodów jej działanie może być niewystarczające. W takiej sytuacji stosowanie buprenorfiny jako alternatywy dla metadonu jest sprawą dyskusyjną.

Leczenie substytucyjne zarówno buprenorfiną, jak i metadonem może powodować wystąpienie działań niepożądanych, ale unikalne właściwości buprenorfiny sprawiają, że jest lekiem bezpieczniejszym. Szczególnie dotyczy to mniejszego ryzyka depresji oddechowej, nawet przy przedawkowaniu, oraz braku działania kardi toksycznego. Ponadto długi okres działania buprenorfiny pozwala na jej przyjmowanie co drugi dzień.

Buprenorfina wydaje się o wiele bezpieczniejszą alternatywą dla metadonu i stanowi szansę na łatwiejszy oraz znacznie szerszy dostęp uzależnionych do leczenia substytucyjnego. Niestety ograniczeniem jej szerokiego stosowania są dużo wyższe koszty leczenia w porównaniu z metadonem.

Otrzymano: 2016.11.03 · Zaakceptowano: 2016.12.04

Piśmiennictwo

- Elkader A., Sproule B.: Buprenorphine: clinical pharmacokinetics in the treatment of opioid dependence, *Clin Pharmacokinet.* 2005, 44(7): 661–680.
- Bloms-Funke P., Gillen C., Schuettler AJ, Wnendt S.: Agonistic effects of the opioid buprenorphine on the nociceptin/OFQ receptor, *Peptides* 2000, 21(7): 1141–1146.
- Sadée W., Rosenbaum J.S., Herz A.: Buprenorphine: differential interaction with opiate receptor subtypes in vivo, *J Pharmacol Exp Ther.* 1982, 223(1): 157–162.
- Richards M.L., Sadée W.: Buprenorphine is an Antagonist at the κ Opioid Receptor, *Pharm Res.* 1985, 2(4): 178–81.
- Cowan A.: Buprenorphine: new pharmacological aspects, *Int J Clin Pract Suppl.* 2003, 133: 3–8.
- Hans G.: Buprenorphine – a review of its role in neuropathic pain, *J Opioid Manag.* 2007, 3(4): 195–206.
- Simpson R.W., Włodarczyk J.H.: Transdermal Buprenorphine Relieves Neuropathic Pain: A Randomized, Double-Blind, Parallel-Group, Placebo-Controlled Trial in Diabetic Peripheral Neuropathic Pain, *Diabetes Care* 2016, 39(9): 1493–1500.
- Likar R., Sittl R.: Transdermal buprenorphine for treating nociceptive and neuropathic pain: four case studies, *Anaesth Analg.* 2005, 100: 781–785.

- Kuhlman J.J. Jr, Lalani S., Magluilo J. Jr, Levine B., Darwin W.D.: Human pharmacokinetics of intravenous, sublingual, and buccal buprenorphine, *J Anal Toxicol.* 1996, 20(6): 369–78.
- Zylicz Z., Krajnik M.: Buprenorfina w leczeniu bólu, *Medycyna Paliatywna w Praktyce* 2007, 1(1): 30–34.
- Foster B., Twycross R., Mihalyo M., Wilcock A.: Buprenorphine, *J Pain Symptom Manage* 2013, 45(5): 939–949.
- Virk M.S., Arttamangkul S., Birdsong W.T., Williams J.T.: Buprenorphine is a weak partial agonist that inhibits opioid receptor desensitization, *J. Neurosci.* 2009, 29: 7341–7348.
- Amass L., Kamien J.B., Mikulich S.K.: Thrice-weekly supervised dosing with the combination buprenorphine-naloxone tablet is preferred to daily supervised dosing by opioid-dependent humans, *Drug Alcohol Depend.* 2001, 61(2): 173–181.
- Schottenfeld R.S., Pakes J., O'Connor P., Chawarski M., Oliveto A., Kosten T.R.: Thrice-weekly versus daily buprenorphine maintenance, *Biol Psychiatry.* 2000, 47(12): 1072–1079.
- Davis M.P.: Twelve reasons for considering buprenorphine as a front line analgesic in the management of pain, *J Support Oncol* 2012, 10(6): 209–219.
- Kuhlman J.J. Jr, Levine B., Johnson R.E., Fudala P.J., Cone E.J.: Relationship of plasma buprenorphine and norbuprenorphine to withdrawal symptoms during dose induction, maintenance and withdrawal from sublingual buprenorphine, *Addiction* 1998, 93(4): 549–559.
- Heit H.A., Gourlay D.L.: Buprenorphine: new tricks with an old molecule for pain management, *Clin J Pain.* 2008, 24(2): 93–97.
- Hvittfeldt E., Charlotte G., Fridolf I., Håkansson A.: Triple dosing with high doses of buprenorphine: Withdrawal and plasma concentrations, *J Opioid Manag.* 2015, 11(4): 319–324.
- Dzierżanowski T., Ciałkowska-Rysz A.: Buprenorfina w leczeniu bólu przewlekłego – przegląd aktualnych doniesień, *Medycyna Paliatywna* 2011, 2: 62–75.
- Shmygalev S., Damm M., Weckbecker K., Berghaus G., Petzke F., Sabatowski R.: The impact of long-term maintenance treatment with buprenorphine on complex psychomotor and cognitive function, *Drug Alcohol Depend.* 2011, 117(2–3): 190–197.
- Krantz M.J., Garcia J.A., Mehler P.S.: Effects of buprenorphine on cardiac repolarization in a patient with methadone-related torsade de pointes, *Pharmacotherapy* 2005, 25: 611–614.
- Budd K.: Pain management: is opioid immunosuppression a clinical problem? *Biomed Pharmacother.* 2006, 60(7): 310–317.
- Bart G.: Maintenance medication for opiate addiction: the foundation of recovery, *J Addict Dis.* 2012, 31(3): 207–225.
- Kuba A., Zalewska-Kasubka J.: Dwa oblicza metadonu, *Farm. Pol.* 2015, 71(3): 133–136.
- Carrieri M.P., Amass L., Lucas G.M., Vlahov D., Wodak A., Woody G.E.: Buprenorphine use: the international experience, *Clin Infect Dis.* 2006, 43 Suppl 4: S197–215.
- Strain E.C., Walsh S.L., Bigelow G.E.: Blockade of hydromorphone effects by buprenorphine/naloxone and buprenorphine, *Psychopharmacology (Berl)*. 2002, 159(2): 161–166.
- Rothman R.B., Gorelick D.A., Heishman S.J., Eichmiller P.R., Hill B.H., Norbeck J., Liberto J.G.: An open-label study of a functional opioid kappa antagonist in the treatment of opioid dependence, *J Subst Abuse Treat.* 2000, 18(3): 277–281.
- Fudala P.J., Johnson R.E.: Development of opioid formulations with limited diversion and abuse potential, *Drug Alcohol Depend.* 2006, 83(Suppl 1): S40–47.
- Simon S.C., Bigelow G.E.: Food and Drug Administration approval of sustained-release buprenorphine for treatment of opioid dependence: realizing its potential. *Addiction.* 2016 Aug 26. doi: 10.1111/add.13539.
- Ling W., Casadonte P., Bigelow G., Kampman K.M., Patkar A., Bailey G.L., Rosenthal R.N., Beebe K.L.: Buprenorphine implants for treatment of opioid dependence: a randomized controlled trial, *JAMA* 2010, 304(14): 1576–1583.
- Rosenthal R.N., Ling W., Casadonte P., Vocci F., Bailey G.L., Kampman K., Patkar A., Chavoustie S., Blasey C., Simon S., Beebe K.L.: Buprenorphine implants for treatment of opioid dependence: randomized comparison to placebo and sublingual buprenorphine/naloxone, *Addiction* 2013, 108(12): 2141–2149.
- Rosenthal R.N., Lofwall M.R., Kim S., Chen M., Beebe K.L., Vocci F.J.: PRO-814 Study Group. Effect of Buprenorphine Implants on Illicit Opioid Use Among Abstinent Adults With Opioid Dependence Treated With Sublingual Buprenorphine: A Randomized Clinical Trial, *JAMA* 2016, 316(3): 282–290.
- Gerra G., Borella F., Zaimovic A., Moi G., Bussandri M., Bubic C., Bertacca S.: Buprenorphine versus methadone for opioid dependence: predictor variables for treatment outcome, *Drug Alcohol Depend.* 2004, 75(1): 37–45.

34. Johnson R.E., Chutuape M.A., Strain E.C., Walsh S.L., Stitzer M.L., Bigelow G.E.: A comparison of levomethadyl acetate, buprenorphine, and methadone for opioid dependence, *N Engl J Med.* 2000, 343(18): 1290–1297.
35. Pani P.P., Maremmani I., Pirastu R., Tagliamonte A., Gessa G.L.: Buprenorphine: a controlled clinical trial in the treatment of opioid dependence, *Drug Alcohol Depend.* 2000, 60(1): 39–50.
36. Saxon A.J., Ling W., Hillhouse M., Thomas C., Hasson A., Ang A., I in.: Buprenorphine/Naloxone and methadone effects on laboratory indices of liver health: a randomized trial, *Drug & Alcohol Dependence* 2013, 128(1–2): 71–76.
37. Proctor S.L., Copeland A.L., Kopak A.M., Herschman P.L., Polukhina N.: A naturalistic comparison of the effectiveness of methadone and two sublingual formulations of buprenorphine on maintenance treatment outcomes: findings from a retrospective multisite study, *Exp Clin Psychopharmacol.* 2014, 22(5): 424–433.
38. Mattick R.P., Breen C., Kimber J., Davoli M.: Buprenorphine maintenance versus placebo or methadone maintenance for opioid dependence, *Cochrane Database Syst Rev.* 2014 Feb 6, (2): CD002207.
39. Walsh S.L., June H.L., Schuh K.J., Preston K.L., Bigelow G.E., Stitzer M.L.: Effects of buprenorphine and methadone in methadone-maintained subjects, *Psychopharmacology (Berl)* 1995, 119(3): 268–276.
40. Rosado J., Walsh S.L., Bigelow G.E., Strain E.C.: Sublingual buprenorphine/naloxone precipitated withdrawal in subjects maintained on 100mg of daily methadone, *Drug Alcohol Depend.* 2007, 90(2–3): 261–269.
41. Zedler BK, Mann AL, Kim MM, Amick HR, Joyce AR, Murrelle EL, Jones HE. Buprenorphine compared with methadone to treat pregnant women with opioid use disorder: a systematic review and meta-analysis of safety in the mother, fetus and child, *Addiction* 2016 May 25. doi: 10.1111/add.13462.

Wywiad motywujący w praktyce aptekarza. Jak farmaceuta może wspierać pacjenta w prozdrowotnej zmianie?

Anna Dworakowska

Zakład Farmacji Klinicznej i Opieki Farmaceutycznej, Wydział Farmaceutyczny, Warszawa

Adres do korespondencji: Anna Dworakowska, Zakład Farmacji Klinicznej i Opieki Farmaceutycznej, Wydział Farmaceutyczny, ul. Banacha 1, 02-097 Warszawa, e-mail: anna.dworakowska@wum.edu.pl

Motivational interviewing in pharmacy practice: How pharmacists can help patients in healthy change · Pharmacist can support patients to develop healthy habits and model health attitudes and behavior. This paper aims to familiarize pharmacists in Poland with the Motivational Interviewing (MI) principles. MI is effective and evidence based method for eliciting behavior change. MI is a directive, patient-centered counseling style. Within this approach, pharmacist helps patient to explore intrinsic motivation to change behavior, and resolve ambivalence. Pharmacist can use this approach in practice i.e. to support lifestyle changes, regular self-control, medication adherence and overcome addiction (including smoking cessation).

Keywords: Pharmacist, patient, attitude, motivational interviewing, health behavior.

© Farm Pol, 2017, 73 (1): 50–54

Wstęp

Farmaceuta może pomóc pacjentowi w stosowaniu leków, w przystosowaniu się do choroby, w zapobieganiu problemom lekowym i w radzeniu sobie z nimi [1]. Ważnym czynnikiem sprzyjającym konsultacji farmaceutycznej jest wiarygodność farmaceuty, jego empatyczna postawa oraz poczucie pacjenta, że farmaceuta się o niego troszczy [2]. Pacjent ma poczucie, że specjalista do spraw zdrowia troszczy się o niego, gdy jest szczery, poświęca mu pełną uwagę i ma czas, aby wysłuchać pacjenta i odpowiedzieć na jego pytania i wątpliwości [3]. Obecnie standardy kształcenia dla kierunku farmacja nie poświęcają wiele uwagi kształtowaniu kompetencji społecznych i komunikacyjnych przyszłych farmaceutów [4]. Warto rozwijać i doskonalić u farmaceutów umiejętności, za pomocą których mogą

pomóc pacjentom w prawidłowym stosowaniu leków, osiągnięciu celów terapeutycznych oraz kształtowaniu nawyków prozdrowotnych [5].

Według Transteoretycznego Modelu Zmiany zachowania jest procesem rozłożonym w czasie. Podejmowanie zmiany wiąże się z przejściem przez pięć etapów, aż do osiągnięcia zakończenia cyklu zmiany. Ważne, aby trafnie rozpoznać, na którym etapie procesu zmiany znajduje się pacjent i zastosować wsparcie najbardziej odpowiednie w danej fazie i dostosowane do indywidualnych potrzeb pacjenta [6].

W etapie 1. pacjent nie jest jeszcze gotowy do zmiany bądź wdrożenia nowego zachowania – nie ma świadomości, że zmiana jest pożądana albo nie ma zamiaru podjęcia zmiany w najbliższej przyszłości. Wchodzenie z pacjentem w konfrontację najprawdopodobniej doprowadzi do uruchomienia oporu przed zmianą, dlatego pierwszeństwo ma okazywanie zrozumienia i przekazywanie informacji w sposób nieoceniacjący. W etapie 2. pacjent zaczyna dostrzegać problem i rozważa zmianę zachowania w dłuższej perspektywie (około pół roku). Na tym etapie uruchamia się ambiwalencja, dlatego warto zachęcać pacjenta do przytaczania argumentów na rzecz zmiany, definiowania jak rozpozna gotowość do zmiany oraz mówienia o możliwościach przezwycięzania ewentualnych trudności. W etapie 3. pacjent podjął już decyzję i jest gotowy do zmiany zachowania w niedługim czasie (poniżej miesiąca). Dobrze jest stosować metodę „małych kroków” i wskazywać zmianę jako proces złożony z osiągalnych, pośrednich celów. W etapie 4. pacjent wdraża już zmianę zachowania albo nowe zachowanie, które stopniowo staje się częścią jego stylu życia. Na tym i kolejnym etapie jest narażony na powrót

Tabela 1. Etapy zmiany według Prochaski i DiClemente [6, 7]

Etap zmiany	Charakterystyka	Strategia postępowania
1. Przedrefleksyjny (prekontemplacja) <i>Obecnie pali i nie rozważa poważnie zaprzestania palenia w ciągu najbliższych 6 miesięcy</i>	niechęć do zmiany nieświadomość potrzeby zmiany	unikanie perswazji i wchodzenia w konfrontację, empatia, okazywanie zrozumienia, postawa nieoceniająca, udzielanie informacji i okazywanie gotowości do pomocy
2. Rozważanie zmiany (kontemplacja) <i>Obecnie pali i poważnie rozważa zerwanie z nałogiem w perspektywie 6 miesięcy; nie rozważa zaprzestania palenia w ciągu najbliższych 30 dni i/lub nie podjął trwającej 24 godziny próby zaprzestania palenia w ostatnim roku</i>	myślenie o zmianie	zachęcanie do rozważania argumentów na rzecz zmiany oraz konsekwencji zachowania <i>status quo</i> , okazywanie zrozumienia i wsparcie w przewyżczeniu ambiwalencji, wskazywanie możliwości uzyskania pomocy
3. Przygotowanie <i>Obecnie pali, jest poważnie zainteresowany zerwaniem z nałogiem w ciągu 6 miesięcy i planuje zaprzestać palenia w ciągu najbliższych 30 dni oraz podjął trwającą 24 godziny próbę zaprzestania palenia w ciągu ostatniego roku</i>	decyzja o rozpoczęciu działania	definiowanie małych celów i strategii ich osiągnięcia, dostarczanie narzędzi i umiejętności potrzebnych do wdrożenia zmiany, przewyżczanie ograniczeń
4. Działanie <i>Obecnie nie pali; zaprzestał palenia w ciągu ostatnich 6 miesięcy</i>	wdrażanie zmiany	wzmocnienie pozytywne
	doświadczenie trudności	szukanie konstruktywnych sposobów przewyżczania trudności
	nawroty	niezrażanie się powrotami do dawnych zachowań, szukanie przyczyny nawrotu (np. stres, presja grupy) i konstruktywnych sposobów radzenia sobie z tymi przyczynami, unikanie poczucia winy i skupiania się nadmiernie na „potknięciach”, weryfikacja i redefiniowanie postawionych celów
5. Podtrzymanie <i>Obecnie nie pali; zaprzestał palenia co najmniej 6 miesięcy temu</i>	utrzymanie i utrwalanie zmiany	wzmocnienie pozytywne, dalsze zapobieganie nawrotom

do dawnych nawyków i zachowań, dlatego szczególnie potrzebuje wsparcia w wytrwałości oraz radzeniu sobie z przeciwnościami. Jeśli nowe zachowanie lub zmiana zachowania utrzymuje się około pół roku, wówczas następuje naturalne przejście do kolejnego etapu. Etap 5. służy dalszemu podtrzymywaniu oraz utrwaleniu nowego bądź zmienionego zachowania, a także zapobieganiu nawrotom do wcześniejszych etapów. Pacjent może pozostać w procesie zmiany na etapie podtrzymania albo może dojść do zakończenia cyklu zmiany, gdy problem zostaje rozwiązany – zmiana jest utrwalona i nie ma już nawrotów bądź pociągu do niepożądanego zachowania [6, 7]. W tabeli 1 zestawiono poszczególne etapy i odpowiadające im preferowane działania farmaceuty.

Tradycyjna konsultacja

Ilustracją do niniejszego artykułu będzie przykład pacjenta, który chce uzyskać od farmaceuty informacje na temat możliwości rzucenia palenia. W praktyce aptecznej zachodzi wiele sytuacji, gdy pacjent potrzebuje kierownictwa farmaceuty i zestawu konkretnych zaleceń. Jednak gdy głównym celem jest trwała i długoterminowa zmiana niepożądanych zachowań, taki styl może okazać się nieskuteczny [1].

Zgodnie z algorytmem postępowania z osobą palącą tytoń, w wywiadzie należy zebrać informacje dotyczące historii palenia tytoniu, a także przeprowadzić ocenę gotowości do zaprzestania palenia

oraz ocenę motywacji do zaprzestania palenia [8–10]. Zasady interwencji minimalnej (tzw. „5×P”) zalecają, aby **pytać** każdego pacjenta, czy pali, **poradzić** zaprzestanie palenia, **przeprowadzić** diagnozę ekspozycji, uzależnienia, gotowości oraz motywacji i przygotowania do zaprzestania palenia, **pomóc** w wyborze optymalnego sposobu leczenia i **powtarzać** zalecenia przy okazji każdej wizyty kontrolnej [11]. Jeśli pacjent nie chce zaprzestać palenia, zgodnie z rekomendacjami, należy zachęcać go do zaprzestania palenia, przekazać materiały edukacyjne oraz przy każdej wizycie powtarzać zalecenie zaprzestania palenia [8].

Jednak dominująca, oceniająca, natarczywa czy nawet agresywna postawa farmaceuty, w której lekceważy on odczucia pacjenta i wchodzi z nim w konfrontację, może przynieść odwrotny efekt i zamknąć pacjenta na zmianę [12].

W ramce 1 przedstawiono przykład sytuacji, kiedy farmaceuta wchodzi w konfrontację z pacjentem i zachowuje się autorytarnie, czym może zniechęcić go do zmiany.

Podstawowe błędy, które zdarzają się w trakcie tradycyjnej konsultacji farmaceutycznej, obejmują:

1. Ignorowanie tego, co może niepokoić pacjenta, jego postaw i odczuć wobec zdrowia i choroby.
2. Zbyt łatwe akceptowanie niepewnych informacji, bez próby wyjaśnienia większej liczby szczegółów.
3. Brak weryfikacji, czy to, co mówił pacjent, było rzeczywiście tym, co miał na myśli.

Ramka 1. Przykład konfrontacyjnego podejścia w konsultacji farmaceutycznej*

Farmaceuta: Czym mogę służyć?

Pacjent: Właśnie wyszedłem z biura. Wygląda na to, że u mnie w pracy nie będzie można palić. Przechodziłem obok apteki i pomyślałem, że zajrzę tu, aby dowiedzieć się, jakie mam możliwości. Nie chcę rzucać palenia, po prostu chciałem wiedzieć, jak mogę sobie pomóc przetrwać dzień.

Farmaceuta: Czyli chce pan nikotynowej terapii zastępczej, ale nie zamierza rzucać palenia?

Pacjent: Chodzi mi o coś, jak nikotynowa terapia zastępcza na czas pracy.

Farmaceuta: Nie ma czegoś takiego. Nikotynową terapię zastępczą stosuje się po to, aby całkowicie zrezygnować z palenia. Nie będzie pan palił w pracy ani przez resztę dnia.

Pacjent: Ale ja lubię palić. Wcale nie chcę rzucać palenia, tylko w pracy muszę się ograniczać. Wiem, że palenie jest szkodliwe, ale ja to lubię.

Farmaceuta: Palenie jest bardzo szkodliwe – powoduje choroby płuc i choroby serca. Jest niezdrowe dla pana i dla otoczenia. Dobrze, że u pana w pracy wprowadzili ten zakaz.

Pacjent: Ja nie jestem z tego zadowolony.

Farmaceuta: Proszę mi powiedzieć coś więcej; ile papierosów wypala pan w ciągu dnia?

Pacjent: Wypalam nie więcej niż paczkę dziennie, więc nie jest tak źle.

Farmaceuta: To naprawdę bardzo dużo. Mogę panu zaproponować produkty, które pomogą zwalczyć objawy głodu nikotynowego, ale będzie pan musiał całkowicie zrezygnować z palenia.

Pacjent: Wolałbym nie. Dzisiaj nie będę nic kupował. Na razie dziękuję za informacje.

* Opracowano na podstawie scenariusza filmu instruktażowego: The Ineffective Pharmacist. Demonstration of confrontational approach to patient counseling (as a contrast to motivational interviewing approach). Produced by University of Florida Department of Psychiatry. Funded by Flight Attendant Medical Research Institute Grant #63504 (Co-PIs: Gold & Merlo). Dostęp online: <https://youtu.be/dmmvAR6K1TQ> (stan z dnia 16.08.2016).

4. Niezachęcanie pacjenta do zadawania pytań.
5. Nieodpowiadanie adekwatnie na pytania i wątpliwości pacjenta.
6. Nieprzykładanie uwagi do komunikatów werbalnych oraz niewerbalnych wysyłanych przez pacjenta.
7. Unikanie informacji osobistych.
8. Stosowanie zbyt wielu pytań zamkniętych.
9. Zbyt szybkie wyciąganie wniosków.
10. Niezrozumienie punktu widzenia pacjenta [13].

W przytoczonym przykładzie pacjent znajduje się w fazie przedrefleksyjnej – nie ma na razie zamiaru rzucać palenia. Przyszedł do apteki jedynie po informacje o dostępnych możliwościach ograniczenia palenia. Farmaceuta nie jest nastawiony na aktywne słuchanie pacjenta, tylko skupia się na tym, co sam chce powiedzieć. Nie próbuje okazać zrozumienia. Sprawia wrażenie, że wie lepiej, co dla pacjenta jest najlepsze oraz ignoruje jego potrzeby (tutaj potrzebą pacjenta jest uzyskanie informacji). W rezultacie pacjent nie zastanawia się, jak może wprowadzić w swoim życiu zmianę, tylko broni

swojego punktu widzenia. Dodatkowo, farmaceuta stara się wzbudzić w pacjencie strach, podkreślając negatywne konsekwencje trwania w nałogu palenia. Strach i obawy na ogół nie są skuteczne, jeśli trudności w podjęciu działania przeważają nad postrzeganymi korzyściami [14]. Ponadto decyzje podejmowane w lęku nie są na ogół decyzjami racjonalnymi, dlatego działania w konsekwencji takich decyzji mogą nie być trwałe [15]. Tradycyjne doradzanie pacjentowi, czyli mówienie z pozycji eksperta, co jest najlepsze dla pacjenta i co powinien robić, narusza autonomię pacjenta i wywołuje opór. Generalizowanie ignoruje indywidualne wartości i priorytety, dlatego na ogół nie przynosi pozytywnego rezultatu.

Wywiad motywujący

Tradycyjna porada lub konsultacja farmaceutyczna wpisuje się w biomedyczny model opieki zdrowotnej, w którym zachodzi paternalistyczna relacja między farmaceutą a pacjentem [16, 17]. Niniejszy artykuł podejmuje próbę przybliżenia farmaceutom w Polsce najważniejszych założeń wywiadu motywującego. Jest to styl konsultowania spójny z opieką zorientowaną na pacjenta. Podejście zorientowane na pacjenta stoi w sprzeczności z tradycyjnym modelem, w którym zaleca się autorytatywną komunikację [18].

Osiągnięcie trwałej zmiany prozdrowotnej jest możliwe poprzez wzmocnienie zaangażowania pacjenta w jej wprowadzanie oraz odkrywanie jego wewnętrznych źródeł motywacji do zmiany [19]. Wywiad motywujący opiera się na założeniu, że pacjent jest zdolny do samodzielnego i aktywnego wzięcia udziału w procesie zmiany nawyków i zachowań, nawet jeśli początkowo wydaje się niezmotywowany [19]. Farmaceuta może zastosować tę metodę w praktyce, np. do wspierania zmiany stylu życia pacjenta, regularnej samokontroli czy prawidłowego stosowania leków oraz zwalczania nawyków takich jak uzależnienie od nikotyny [20–22]. Metoda ta polega na spokojnym dialogu skoncentrowanym na pacjencie i opiera się na [19]:

- współpracy – punktem wyjścia jest równorzędna relacja dwóch dorosłych osób, wspólnie wypracowujących decyzje, a nie relacja paternalistyczna, w której specjalista traktuje pacjenta z góry;
- sugestii – wywiad motywujący wydobywa z pacjenta jego własne argumenty i zasoby na rzecz zmiany;
- poszanowaniu autonomii i prawa pacjenta do podjęcia ostatecznej decyzji.

Dyrektywne podejście do pacjenta zakłada, że farmaceuta w toku wywiadu motywującego będzie miał przed oczami swój cel, jakim może być zmiana niepożądanego zachowania pacjenta. Jednak

metoda ta nie polega na manipulacji. Partnerzy rozmowy zmierzają w kierunku tego celu, co może (ale nie musi) doprowadzić do zmiany naturalnej. U podstawy wdrożenia jakichkolwiek pozytywnych zmian stylu życia stoi motywacja. Wzmocnienie wewnętrznej motywacji i poczucia własnej skuteczności do zmiany osiąga się poprzez analizę dylematów, przezwyciężenie ambiwalencji i oporu. Poprzez aktywne słuchanie farmaceuta może wychwytywać wypowiedzi pacjenta przemawiające na rzecz pozytywnej zmiany i tak moderować rozmowę, aby pacjent odkrył swoją motywację do tej zmiany. Farmaceuta wiernie i nieoceniająco stara się odzwierciedlić obawy i uczucia pacjenta, dając pacjentowi poczucie bezpieczeństwa i budując atmosferę zaufania, a jednocześnie może odnieść się do tych obaw i pomóc w ich weryfikacji [1]. Strategie komunikacyjne wzmacniania wewnętrznej motywacji i przezwyciężania ambiwalencji rekomendowane do wykorzystania w toku wywiadu motywującego opisane są szczegółowo w dostępnej w języku polskim książce Rollnicka i wsp. [19]. Kiedy motywacja do zmiany jest zgodna z osobistymi preferencjami i wartościami pacjenta, zwiększa to prawdopodobieństwo, że pacjent urzeczywistni zmianę w swoim życiu [19].

Jak pokazano we wcześniejszym przykładzie, tradycyjne podejście, w którym farmaceuta przedstawia argumenty na rzecz zmiany, nie sprzyja przezwyciężaniu ambiwalencji, gdyż pacjent odruchowo artykułuje argumenty przeciw zmianie i w rezultacie zachowuje *status quo* [19]. W praktyce wywiad motywujący opiera się na czterech zasadach przewodnich:

- 1) powstrzymaniu odruchu korygującego – próby „uzdrawiania na siłę” przynoszą efekt odwrotny, gdyż każdy człowiek ma naturalną tendencję do opierania się perswazji [19]. Pacjent uzależniony od nikotyny z przytoczonego przykładu doskonale zdaje sobie sprawę, że palenie jest niezdrowe, ale jednocześnie jest ono dla niego źródłem przyjemnych doznań. W momencie gdy farmaceuta podkreśla szkodliwość palenia, w pacjencie natychmiast uruchamia się mechanizm obronny i automatycznie przywołuje on argumenty na rzecz palenia. Ponieważ człowiek z natury swojej bardziej wierzy sobie, tj. temu, co sam na głos werbalizuje, dlatego zmiana jest bardziej prawdopodobna, gdy to pacjent będzie przywoływał w rozmowie argumenty na rzecz pozytywnych zmian [19];
- 2) zrozumienie motywacji pacjenta – racjonalne przekonywanie pacjenta do zmiany może okazać się nieskuteczne, chyba że sam znajdzie i zwerbalizuje argumenty za zmianą. Lepiej zapytać pacjenta, dlaczego chciałby zmienić swoje zachowanie i jak mógłby to osiągnąć [19];

Ramka 2. Przykład motywującego podejścia w konsultacji farmaceutycznej*

Farmaceuta: Czym mogę służyć?

Pacjent: Właśnie się dowiedziałem, że u mnie w pracy nie będzie można palić. Nie chcę rzucać palenia, po prostu chciałem wiedzieć, jak mogę sobie pomóc przetrwać dzień.

Farmaceuta: Nie jest pan zadowolony z tej zmiany, prawda?

Pacjent: Palenie mnie relaksuje. Po prostu to lubię i wcale nie mam zamiaru rzucać. Pewnie bym tu nie przyszedł, gdyby nie ten zakaz.

Farmaceuta: Proszę mi opowiedzieć, jak palenie wpisuje się w rytm dnia?

Pacjent: Wypalam mniej niż paczkę dziennie, więc nie jest tak źle. Palę od kilku lat. Myślę, że mógłbym rzucić, gdybym tylko chciał. Ale wcale nie chcę.

Farmaceuta: Jeśli dobrze rozumiem, palenie jest ważnym elementem pana życia. Teraz nie jest pan gotowy do zmiany, ale jeśli przyjdzie właściwy czas, czuje się pan spokojny, że się uda.

Pacjent: Tak, jestem pewien, że to będzie możliwe.

Farmaceuta: Co panu daje tę pewność?

Pacjent: Nie bardzo widzę, dlaczego miałoby tak nie być, mimo że do tej pory nie próbowałem. Wiem, że palenie jest niezdrowe, ale daję mi radość, odpręża. Czy są jakieś środki, które mogą mi pomóc?

Farmaceuta: Jest wiele produktów; część z nich jest na receptę. Niektóre produkty mogą pomóc zmniejszyć potrzebę palenia lub ograniczyć zadowolenie z palenia. Mamy preparaty, które zastępują nikotynę i w ten sposób pomagają zmniejszyć objawy odstawienia.

Pacjent: Teraz nie będę się na nic decydował, tylko chciałem wiedzieć, jakie mam możliwości.

Farmaceuta: Dzisiaj nie chce pan rzucić palenia, ale tak się zastanawiam, czy jest coś, co w przyszłości mogłoby pana do tego skłonić?

Pacjent: W ogóle bym nie pomyślał, żeby tu przyjsz, gdyby nie ten komunikat w pracy. Zdecydowanie nie zamierzam rzucić palenia.

Farmaceuta: Rozumiem, oczywiście. Po prostu powiedział pan, że gdyby tylko chciał, mógłby rzucić. Więc tak sobie myślę, co mogłoby pana do tego zachęcić?

Pacjent: Nie wiem. Wszystko jest możliwe. Może gdyby jakiś mój dobry kolega zdecydował się rzucić, to byłoby mi łatwiej. Teraz to raczej mało prawdopodobne.

Farmaceuta: Może teraz, kiedy w pracy obowiązuje zakaz, któryś z pańskich kolegów jednak się na to zdecyduje?

Pacjent: Być może. Nie przyszło mi to do głowy.

Farmaceuta: Rozumiem, że dzisiaj przyszedł pan tylko po informację. Kiedy uzna pan, że nadszedł właściwy czas na rzucenie palenia, chętnie pomogę panu wybrać właściwy produkt.

Pacjent: O to właśnie mi chodziło. Dziękuję bardzo.

* Opracowano na podstawie scenariusza filmu instruktażowego: The effective pharmacists. Demonstration of the motivational interviewing approach in the practice of pharmacy. Produced by University of Florida Department of Psychiatry. Funded by Flight Attendant Medical Research Institute Grant #63504 (Co-PIs: Gold & Merlo). Dostęp online: <https://youtu.be/5UU63mfNnD4> (stan z 16.08.2016).

- 3) aktywne słuchanie – konsultacja mająca na celu zmianę zachowań nie może zamienić się w monolog farmaceuty. Należy co najmniej tyle samo czasu poświęcić słuchaniu pacjenta, co mówieniu do niego [19]. Można to osiągnąć m.in. poprzez ograniczenie liczby tradycyjnych pytań zamkniętych na rzecz pytań

otwartych, skoncentrowanych na indywidualnym pacjencie i stymulujących jego rozbudowaną odpowiedź;

- 4) ostatnią zasadą jest wzmacnianie wiary pacjenta w jego możliwości i rozbudzanie w nim nadziei, że zmiany są osiągalne i przyniosą pozytywny efekt [19].

Zastosowanie wywiadu motywującego w praktyce zostało przedstawione na przykładzie (ramka 2). Do apteki przychodzi ten sam pacjent, ale tym razem farmaceuta uważniej go słucha, wykazuje więcej empatii, starając się zrozumieć jego punkt widzenia i zidentyfikować rzeczywiste potrzeby. Dzięki temu pacjent chętniej mówi o zmianie, zamiast uruchamiać opór [12]. Pacjent w przykładzie, jak inni pacjenci stojący przed potencjalną decyzją o zmianie, rozważa możliwe zalety i wady zmiany. Zestawienie tych „za i przeciw” nazywane jest bilansem decyzyjnym (*the decisional balance*) [23]. Pacjent nie zdecyduje się na zmianę, dopóki nie będzie miał przekonania, że argumenty za zmianą przeważają nad argumentami przeciwko zmianie. W toku wywiadu motywującego farmaceuta pomaga pacjentowi odkryć i wyartykułować jego własne, nieuświadomione argumenty za zmianą. Proces rozważania „za i przeciw” prowadzi do pobudzenia wewnętrznej motywacji i jest kluczowy do wdrożenia trwałej zmiany [23]. W przykładzie pacjent podkreśla, że lubi palić, ale farmaceuta zachęca go, aby zastanowił się, co mogłoby być bodźcem do rzucenia palenia. Nie naruszając autonomii pacjenta, udaje mu się przeprowadzić pacjenta od silnej niechęci do rozważenia możliwości zmiany.

Wywiad motywujący jest skuteczną metodą wspierania pacjenta we wdrażaniu zmiany prozdrowotnej, która może być z powodzeniem stosowana przez farmaceutów zarówno w krótkich interakcjach z pacjentem, jak i dłuższych konsultacjach. Niniejszy artykuł służy zainteresowaniu farmaceutów metodą wywiadu motywującego. Dowody naukowe wskazują, że najskuteczniejszym przygotowaniem do stosowania tej metody jest praktyczne szkolenie. Ze względu na przeważające korzyści w porównaniu do tradycyjnego modelu konsultacji, warto szkolić farmaceutów w metodzie wywiadu motywującego, a także w nabywaniu i rozwijaniu umiejętności komunikacyjnych.

Otrzymano: 2016.11.08 · Zaakceptowano: 2016.11.28

Piśmiennictwo

- Berger B.A., Bertram C.T.: Motivational interviewing and specialty pharmacy, *J Manag Care Spec Pharm*. 2015, 21(1): 13–17.
- Berger B.A.: Building an effective therapeutic alliance: competence, trustworthiness, and caring, *Am J Hosp Pharm*. 1993, 50(11): 2399–2403.
- Sweeny K., Shepperd J.A., Han P.K.J.: The goals of communicating bad news in health care: do physicians and patients agree? *Health Expect*. 2013, 16(3): 230–8.
- Rozporządzenie 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.* 2012, poz. 631.
- Goggin K., Hawes S.M., Duval E.R., Spreser C.D., Martínez D.A. et al.: A motivational interviewing course for pharmacy students, *Am J Pharm Educ*. 2010, 74(4):70.
- Prochaska J.O., Norcross J.C., DiClemente C.C.: Zmiana na dobre: rewolucyjny program zmiany w sześciu stadiach, który pomoże ci przezwyciężyć złe nawyki i nada twojemu życiu właściwy kierunek, Instytut Amity, Warszawa 2008.
- Beardsley R.S., Kimberlin C.L., Tindall W.N.: Communication skills in pharmacy practice: A practical guide for students and practitioners. Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 2012.
- Górecka D., Bała M.: Leczenie uzależnienia od tytoniu. W: „Interna Szczeklika 2013. Podręcznik chorób wewnętrznych”, P. Gajewski, A. Szczeklika (red.), MP Wydawnictwo, Kraków 2013: 812–817.
- Zatoński W. (przewodniczący): Konsensus dotyczący rozpoznawania i leczenia zespołu uzależnienia od tytoniu, *Med. Prakt.* 2006, 7 (wyd. specj.): 1–24.
- Zatoński W. (przewodniczący): Wspólne stanowisko dotyczące rozpoznawania i leczenia zespołu uzależnienia od tytoniu u pacjentów z chorobami układu sercowo-naczyniowego. Uzupełnienie „Konsensusu dotyczącego rozpoznawania i leczenia zespołu uzależnienia od tytoniu”, *Kardiol. Pol.* 2011, 69, 1: 96–100. Dostęp online: <http://www.pfp.edu.pl/download/palenie.pdf> (stan z dnia 17.08.2016).
- Kawecka-Jaszcz K., Jankowski P., Podolec P. i wsp.: Wytyczne Rady Redakcyjnej PFP Chorób Układu Krążenia dotyczące palenia tytoniu. Dostęp online: <http://www.pfp.edu.pl/index.php?id=wytyczne> (stan z dnia 16.08.2016).
- Scales R., Miller J., Burden R.: Why wrestle when you can dance? Optimizing outcomes with motivational interviewing, *J Am Pharm Assoc* 2003, 43(5 Suppl 1): S46–47.
- Landis N.T.: Lessons from medicine and nursing for pharmacist-patient communication, *Am J Health Syst Pharm*. 1996, 53(11): 1306–1314.
- Janz N.K., Becker M.H.: The Health Belief Model: a decade later, *Health Educ Q.* 1984, 11(1): 1–47.
- Schneider C.E.: The Practice of Autonomy: Patients, Doctors, and Medical Decisions. New York: Oxford University Press, 1998.
- Piecuch A., Makarewicz-Wujec M., Kozłowska-Wojciechowska M.: Recepta czy pacjent? Czy istnieje potrzeba zmiany podejścia do praktyki zawodowej aptekarzy? *Farm. Pol.* 2013, 69(3):159–165.
- Przymierze terapeutyczne jako pożądaný stosunek społeczny w praktyce aptecznej, *Farm. Pol.* 2014, 70(8): 413–418.
- Mierzecki A., Godycki Ćwirko M., Wrzeciono B., Miączyńska M.: Palenie papierosów – profilaktyka i leczenie w praktyce lekarza rodzinnego. Dostęp online: <http://uzaleznienia.mp.pl/tyton/artykuly/show.html?id=72295> (stan z dnia 31.08.2016).
- Rollnick S., Miller W.R., Butler Ch.C.: Wywiad motywujący w opiece zdrowotnej: Jak pomóc pacjentom w zmianie złych nawyków i ryzykownych zachowań. SWPS Academica, Warszawa 2010.
- Masterson Creber R., Patey M., Dickson V.V., DeCesaris M., Riegel B.: Motivational Interviewing Tailored Interventions for Heart Failure (MITI-HF): study design and methods, *Contemp Clin Trials* 2015, 41: 62–68.
- Teeter B.S., Kavookjian J.: Telephone-based motivational interviewing for medication adherence: a systematic review, *Transl Behav Med*. 2014, 4(4): 372–381.
- Dobrinas M., Blanc A.L., Rouiller F., Christen G., Coronado M., Tagan D., Schöli C.: Clinical pharmacist's role in implementing a smoking cessation intervention in a Swiss regional hospital: an exploratory study, *Int J Clin Pharm*. 2014, 36(3): 526–534.
- Kavookjian J.: Motivational Interviewing. W: Richardson M., Chant C., Chessman K.H., Finks S.W., Hemstreet B.A. et al: eds. *Pharmacotherapy Self-Assessment Program*, 7th ed. Book 8: Science and Practice of Pharmacotherapy. Lenexa, KS: American College of Clinical Pharmacy (ACCP) 2011:1–18.

Promotory wchłaniania – substancje wpływające na przenikanie leków przez skórę

Maciej Karolak, Artur Tyburski, Jerzy Krysiński

Katedra Technologii Postaci Leku, Wydział Farmaceutyczny, Collegium Medicum im. L. Rydygiera w Bydgoszczy, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu

Adres do korespondencji: Maciej Karolak, Katedra Technologii Postaci Leku, Wydział Farmaceutyczny, Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu, ul. dr. A. Jurasza 2, 85-089 Bydgoszcz, e-mail: maciej.karolak@cm.umk.pl

Wprowadzenie

W ciągu ostatnich lat wykorzystanie skóry jako drogi dostarczania substancji leczniczych do organizmu stało się atrakcyjną alternatywą dla konwencjonalnych metod podawania leków. Wynika to przede wszystkim z wielu zalet, jakie oferuje taka forma podawania leków, m.in. omijanie metabolizmu wątrobowego (tzw. efektu pierwszego przejścia), brak negatywnego wpływu środowiska układu pokarmowego na trwałość substancji leczniczych, unikanie wielu działań niepożądanych terapii czy też łatwość w zastosowaniu takiej formy leku przez pacjenta. Istnieje jednak szereg ograniczeń w przezskórnym podawaniu substancji leczniczych. Oprócz wymagań stawianych samym substancjom czynnym (API), takim jak: odpowiednia lipofilowość czy też określona masa cząsteczkowa, jednym z głównych problemów jest budowa samej skóry, która, jako naturalna bariera ochronna organizmu, ma za zadanie ograniczać przenikanie jakichkolwiek substancji chemicznych. Jedną z możliwości zwiększenia lub uzyskania przepuszczalności skóry dla substancji leczniczych jest zastosowanie promotorów wchłaniania. Istnieje obecnie ponad 360 związków o zróżnicowanej strukturze chemicznej, które mogą zwiększać przenikanie leków przez skórę. Należą do nich m.in.: alkohole i glikole, moczynik, kwasy tłuszczowe, terpeny, a także sulfolenki i wiele innych. Poszukiwania nowych, bezpiecznych dla skóry promotorów wchłaniania ciągle trwają [1]. Poniższe opracowanie jest przeglądem substancji obecnie najczęściej stosowanych w celu zwiększania przenikania leków przez skórę. W pracy przedstawiono także

Permeation enhancers – substances affecting the penetration of drugs through the skin

Skin has been utilized as a place of drugs application for many years. Permeation of active substances from different formulations occurs by a few pathways, however there is a number of parameters e.g. structure of the stratum corneum or active substance properties, which reduce the number of drugs penetrating to the deeper layers of the skin and inducing the therapeutic effect. Permeation enhancers constitute a diversified group of substances which enable or improve the transport of many drugs through the skin. Research related to substances demonstrating that spectrum of activity allowed to gather and classify, by a chemical structure or mechanism of action, a broad set of substances which are efficiently used in many topical formulations. This article presents and characterizes the most significant groups of active substances in skin permeation process and describes methods in the area of discovering novel permeation enhancers. Investigations using techniques based on quantitative structure – activity relationship (QSAR), give a hope to discover novel and effective penetration enhancers in the future.

Keywords: permeation enhancers, skin permeation, stratum corneum.

© Farm Pol, 2017, 73(1): 55–60

informacje na temat perspektyw rozwoju tej grupy substancji pomocniczych.

Struktura skóry i drogi wchłaniania leków

Ludzka skóra zbudowana jest z trzech podstawowych warstw: naskórka, skóry właściwej oraz tkanki podskórnej. Jej najważniejszą funkcją jest tworzenie bariery pomiędzy organizmem a środowiskiem zewnętrznym. Za funkcję ochronną przed czynnikami fizycznymi, biologicznymi i chemicznymi

odpowiada głównie jej zewnętrzna część, warstwa rogowa naskórka, tzw. *stratum corneum* (S.C.) [2]. Warstwa ta zbudowana jest w ok. 80% z keratyny, białka, które jest głównym składnikiem korneocytów, podstawowych komórek S.C. Struktura warstwy rogowej naskórka porównywana jest często do muru, w którym powstałe w procesie rogowacenia keratynocytów martwe korneocyty stanowią „cegły”. Natomiast „zaprawą” są wypełniające przestrzenie międzykomórkowe lipidy, ceramidy, kwasy tłuszczowe, triglicerydy, cholesterol i siarczany cholesterolu (stanowiące ok. 5–15% S.C.). Integralność bariery utrzymywana jest także dzięki obecności wody, która pośredniczy m.in. w reakcjach enzymatycznych uczestniczących w procesie złuszczenia naskórka [3].

Podając leki bezpośrednio na skórę, w zależności od zastosowanej formulacji, jesteśmy w stanie uzyskać trzy główne efekty terapeutyczne. Pierwszy z nich to działanie zewnętrzne, ograniczone do powierzchni skóry. Tak zaprojektowane formuły nazywane są epidermalnymi. Drugi efekt związany jest penetracją substancji czynnej do głębszych warstw skóry, takich jak: żywy naskórek czy skóra właściwa. Takie formuły określane są jako endodermalne i diadermalne. Ostatni cel terapii przekórnej związany jest z systemowym działaniem leku, po zastosowaniu formuły transdermalnej, w których substancja czynna ma dotrzeć do krwioobiegu [4].

Przenikanie substancji czynnych przez barierę, jaką stanowi warstwa rogowa naskórka, może zachodzić dwiema drogami – transepidermalną oraz transfolikularną (**rycina 1**). Uważa się, że droga transfolikularna, polegająca na wchłanianiu substancji przez przydatki skóry, takie jak: gruczoły potowe czy mieszki włosowe, ma znikome znaczenie w związku z niewielką powierzchnią, jaką zajmują te struktury na skórze (ok. 0,1%) [4]. Wciąż powstają jednak prace opisujące wykorzystanie tej drogi transportu substancji czynnych,

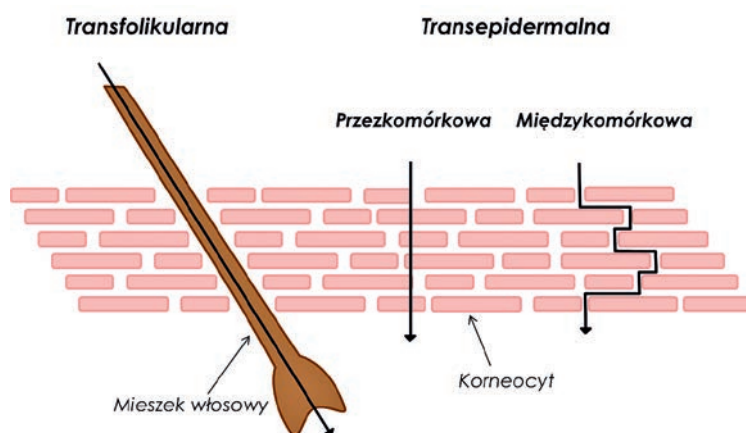
wskazując ją jako obiecującą, zwłaszcza przy podawaniu leków w miejscach, gdzie występowanie przydatków skóry jest częstsze, np. na skórze głowy czy twarzy [5]. Drogę transepidermalną można podzielić na dwa szlaki: przezkomórkowy i międzykomórkowy. W pierwszym z nich substancja czynna przenika bezpośrednio, zarówno przez polarną cytoplazmę martwych korneocytów, jak i lipidowe przestrzenie międzykomórkowe. Mimo że jest to zdecydowanie najkrótsza droga transportu przez niewielkiej grubości warstwę rogową naskórka (10–15 µm), wchłanianie leków tym szlakiem napotyka na utrudnienia związane z koniecznością przeniknięcia substancji przez zarówno hydrofilowe, jak i lipofilowe struktury. Dlatego też najczęstszą, chociaż wydłużoną do ok. 150 µm, drogą przenikania przez S.C. jest szlak międzykomórkowy. W tym przypadku substancje czynne dyfundują w głąb skóry przez przestrzenie wypełnione strukturami lipidowymi pomiędzy korneocytami [6].

Przenikanie leku przez skórę, a co za tym idzie – uzyskanie efektu terapeutycznego, zależy w dużym stopniu także od struktury i właściwości samej substancji czynnej oraz zastosowanej formuły. Pokonanie lipofilowej bariery, jaką stanowi warstwa rogowa naskórka, jest możliwe głównie dla niepolarnych substancji o niskiej masie cząsteczkowej (<500 Da) i określonym współczynniku podziału (logP pomiędzy 1 i 3). Stąd tylko niewielka liczba API jest w stanie dostatecznie dobrze przenikać do wewnętrznych warstw skóry czy krwioobiegu. Aby uzyskać systemowy efekt terapeutyczny po podaniu leków na skórę, zachodzi konieczność zastosowania substancji zwiększających przepuszczalność S.C. [7].

Promotory wchłaniania i mechanizmy zwiększania przepuszczalności skóry

Promotory wchłaniania są zróżnicowaną grupą substancji chemicznych, które poprzez interakcję ze składnikami warstwy rogowej naskórka umożliwiają bądź ułatwiają przenikanie leków do głębszych warstw skóry. Taka substancja powinna m.in.:

- być nieczynna farmakologicznie, nietoksyczna, niepowodująca podrażnień skóry;
- działać szybko, z przewidywalnym czasem aktywności;
- po usunięciu lub unieczynnieniu powodować natychmiastowe i całkowite przywrócenie podstawowych funkcji bariery S.C.;
- nie wykazywać interakcji z substancją leczniczą ani pozostałymi substancjami pomocniczymi zastosowanymi w danej formułce;
- być niedroga, bezzapachowa, bezsmakowa i bezbarwna [8].



Rycina 1. Drogi wchłaniania leków przez *stratum corneum*

Opisano kilka mechanizmów zwiększania przepuszczalności S.C. przez promotory wchłaniania: interakcje z podwójną warstwą lipidową wypełniającą przestrzenie międzykomórkowe, modyfikacja białek korneocytów czy też wpływ na rozpuszczalność i współczynnik podziału substancji czynnej [4].

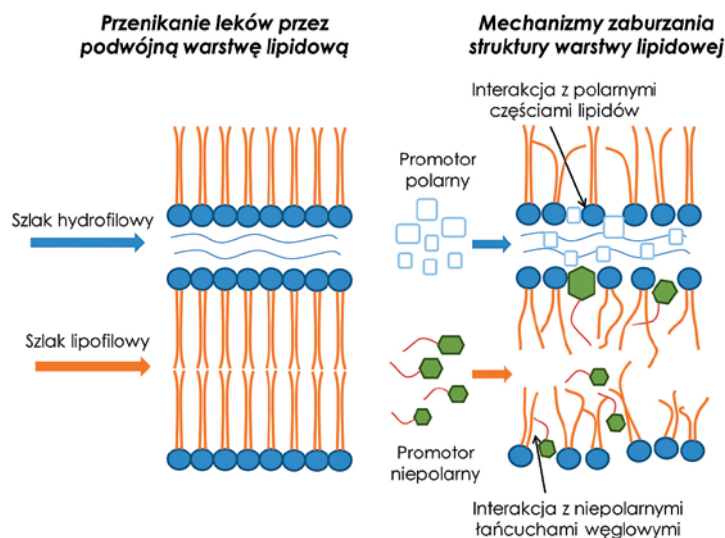
Ze względu na swoje właściwości promotory wchłaniania mogą oddziaływać z lipidami na dwa sposoby. Bardziej polarne, poprzez interakcję z częścią polarną powodują zaburzenia w uporządkowanej strukturze warstwy, co skutkuje zwiększoną dyfuzją substancji czynnych o charakterze hydrofilowym. Promotory o mniej polarnym charakterze mogą wpływać na węglowodorowe łańcuchy podwójnej warstwy lipidowej. Powoduje to wzrost penetracji lipofilowych API poprzez zaburzenie upakowania i upłynnienie łańcuchów węglowodorowych (**rycina 2**) [6]. Istnieją także substancje wykazujące oba mechanizmy działania jednocześnie. Przykładem takiego związku jest należący do terpenów mentol [9].

Interakcje promotorów wchłaniania z białkami S.C., takimi jak wewnątrzkomórkowa keratyna, mogą prowadzić do ich denaturacji lub zmian w konformacji. Skutkuje to zwiększoną hydratacją białek i tworzeniem lepszych warunków do penetracji dla hydrofilowych leków [6]. Wzrost zawartości wody w korneocytach S.C. zachodzi dzięki zastosowaniu substancji higroskopijnych, takich jak mocznik, który również zaliczany jest do promotorów wchłaniania [10].

W niektórych przypadkach promotory wchłaniania mogą wpływać na wzrost współczynnika podziału leku między skórą i podłożem, z którego lek jest uwalniany. Dzieje się tak, w sytuacji gdy promotor, będący dobrym rozpuszczalnikiem, po wchłonięciu do S.C. zwiększa zdolność tkanki do rozpuszczania podanych leków. Jednocześnie rozpuszczalniki stosowane jako promotory wchłaniania mogą także prowadzić do ekstrakcji lipidów, co w rezultacie powoduje wzrost przepuszczalności S.C. Takim mechanizmem działania charakteryzują się m.in. etanol i glikol propylenowy [11].

Alkohole

Etanol i izopropanol są jednymi z najczęściej stosowanych alkoholi w preparatach transdermalnych, np. plastrach. Mechanizmów wyjaśniających działanie etanolu jako promotora wchłaniania jest kilka. Oprócz wspomnianego wcześniej zwiększania rozpuszczalności substancji czynnych w S.C. oraz zdolności do ekstrakcji lipidów etanol może oddziaływać z białkami, w tym z keratyną [11]. Zastosowanie alkoholi jest jednak ograniczone przez ich szybkie parowanie. Po odparowaniu alkoholu efekt promowania wchłaniania substancji aktywnych zanika. W badaniach plastrów transdermalnych



Rycina 2. Drogi penetracji leków przez podwójną warstwę lipidową *stratum corneum* i mechanizmy zaburzania jej struktury przez promotory wchłaniania

Durogesic™, z etanolem jako promotorem przenikania, po 3 godzinach od aplikacji stwierdzono brak przenikania fentanylu, w związku z wyczerpaniem się etanolu, mimo jeszcze wysokiego stężenia substancji czynnej w plastrze [12]. Na właściwości promujące alkoholi wpływa również długość łańcucha węglowego w cząsteczce. Najlepsze właściwości promujące wchłanianie wykazują alkohole z maksymalnie sześcioma atomami węgla [4].

Podobny mechanizm działania do etanolu wykazuje glikol propylenowy. Jego szerokie zastosowanie w dermatologii wynika z właściwości zwiększających rozpuszczalność niektórych substancji czynnych i działania jako współrozpuszczalnik. Struktura wielowodorotlenowa glikolu propylenowego wpływa na słabsze właściwości promujące penetrację substancji lipofilowych w głąb skóry. Z tego powodu glikol propylenowy łączy się z lipofilowymi promotorami wchłaniania, np. kwasem oleinowym czy laurocapramem (Azone®) [13]. Stosowanie glikolu propylenowego jako pojedynczego promotora jest kontrowersyjne. W badaniach nad transportem przez myśią skórę stosowanej w leczeniu nadciśnienia lerkaniidypiny, glikol propylenowy, zastosowany jako pojedynczy promotor wchłaniania w stężeniu 5% (v/v), nie wykazał efektu zwiększającego wchłanianie, w porównaniu do wody destylowanej. W tym samym badaniu najsilniejszy efekt promujący transport leku przez myśią skórę stwierdzono w przypadku etanolu w stężeniach 50–70% [14]. W badaniu przezskórnego transportu finasterydu glikol propylenowy zwiększał rozpuszczalność związku w formulacji, jednak nie promował jego transportu przez świnią skórę. Z opublikowanych badań wynika, że działanie glikolu propylenowego

opiera się głównie na poprawie rozpuszczalności API w formulacji, a zastosowanie jako pojedynczego promotora może nie przynieść oczekiwanych rezultatów [15].

Mocznik i jego pochodne

Mocznik, stosowany najczęściej w dermatologii jako czynnik nawilżający, zastosowanie jako promotor wchłaniania zawdzięcza przede wszystkim właściwościom higroskopijnym, a w mniejszym stopniu także keratolitycznym [8]. Najnowsze badania nad mechanizmami działania mocznika, przeprowadzone na kilku modelach lipidowych, w których zastosowano 10% roztwór mocznika, wskazują, że nie wykazuje on interakcji zarówno z częścią polarną, jak i z niepolarnymi łańcuchami węglowymi lipidów. Wzrost wchłaniania, zwłaszcza leków hydrofilowych, wynika prawdopodobnie ze zdolności mocznika do penetracji do wnętrza korneotyców i wiązania w nich wody. Efektem tego może być zwiększenie się ich objętości nawet o 50% [10]. 10% roztwór mocznika został także przebadany *in vitro* pod kątem promowania wchłaniania diklofenaku przez nieowłosioną końską skórę. W badaniach odnotowano znaczny wzrost wchłaniania substancji czynnej, porównywalny do 15% i 20% kwasu oleinowego [16].

Kwasy tłuszczowe

Działanie kwasów tłuszczowych jako promotorów wchłaniania jest związane z ich strukturą chemiczną, podobną do struktury lipidów skóry. Długie, nierozgałęzione łańcuchy węglowe oraz obecność polarnej „główki” umożliwiają penetrację przez międzykomórkowe przestrzenie S.C. oraz interkalację w podwójne warstwy lipidowe. Istotne znaczenie ma także stopień nasycenia łańcuchów węglowych. Nienasycone kwasy tłuszczowe, zwłaszcza te o konfiguracji *cis*, mają lepsze właściwości promujące wchłanianie, niż ich nasycone odpowiedniki. Obecność podwójnych wiązań promuje podział faz i prowadzi do powstawania skupisk nienasyconych kwasów wewnątrz podwójnych warstw lipidowych S.C., co zaburza ich strukturę. Takie miejsca stają się doskonałą bramą do transportu leków w głąb skóry [4, 13]. Najczęściej stosowanym i najlepiej przebadanym związkiem z tej grupy jest kwas oleinowy. Wpływ kwasu oleinowego, palmitynowego i stearynowego, jak i innych promotorów na zwiększanie wchłaniania substancji czynnej określono w badaniach przezskórnego transportu ketorolaku, niesteroidowego leku przeciwzapalnego. Podczas eksperymentu 10% roztwory dwudziestu różnych promotorów wchłaniania w glikolu propylenowym z ketorolakiem poddano badaniu przenikania przez skórę szczura. Spośród wszystkich przebadanych

związków nienasycony kwas oleinowy najsilniej zwiększał wchłanianie substancji czynnej. Równie wysokimi parametrami wchłaniania, kilkukrotnie wyższymi niż porównywane w badaniu terpeny i niejonowe środki powierzchniowo czynne, odznaczały się nasycone kwasy tłuszczowe [17].

Terpeny

Związki należące do grupy terpenów są jednymi z najlepiej przebadanych substancji promujących wchłanianie. Zbudowane z dwóch lub większej liczby jednostek izoprenowych są lipofilowymi cząsteczkami o wysokich współczynnikach podziału olej/woda. Ze względu na duże zróżnicowanie tej grupy substancji pod względem właściwości fizykochemicznych, a także występowanie wielu potencjalnych mechanizmów działania, terpeny są wciąż bardzo interesującymi dla badaczy związkami. Terpeny wyizolowane z roślin są uznawane przez FDA za „generalnie bezpieczne” (*Generally Regarded As Safe, GRAS*) ze względu na ich relatywnie niski drażniący wpływ na skórę i niską toksyczność. Jako promotory wchłaniania mogą stanowić dobrą alternatywę dla innych często stosowanych substancji, takich jak: etanol czy kwasy tłuszczowe [18].

Szeroko znane składniki olejków eterycznych, należące do grupy terpenów, anetol, menton i eugenol zostały przebadane pod kątem promowania wchłaniania walsartanu, leku stosowanego w nadciśnieniu tętniczym i niewydolności serca, przez skórę szczura. Wszystkie terpeny w stężeniu 1% zastosowane w badaniu wykazały znaczący wzrost przepływu substancji czynnej, w porównaniu do dyfuzji biernej, bez promotora. Badanie przenikania przeprowadzono także przy 3% i 5% stężeniu promotorów wchłaniania, jednak w drugim przypadku wartość przepływu przez skórę uległa obniżeniu. Najbardziej lipofilowy z zastosowanych terpenów, anetol ($\log P=3,39$), zwiększał wchłanianie walsartanu (również lipofilowego) najsilniej ze wszystkich zbadanych promotorów. Co więcej, najmniej lipofilowy eugenol, wykazywał zdecydowanie najsłabsze działanie, co prowadzi do wniosku, że terpeny promują wchłanianie przede wszystkim lipofilowych substancji czynnych. Autorzy zwrócili także uwagę na mechanizm działania badanych terpenów, polegający w głównej mierze na ekstrakcji lipidów S.C. [19]. Innym, często stosowanym w medycynie i farmacji, terpenem pochodzenia naturalnego jest kamfora. Postanowiono określić jej wpływ na przenikanie przez skórę szczura leków o różnej lipofilności ($\log P$ od 3,80 do $-0,95$). W tym celu zastosowano 3% roztwór kamfory w glikolu propylenowym i etanolu (70:30). Działanie promujące wchłanianie porównano do roztworu laurocapramu (Azone®) o takim samym stężeniu. W badaniu określono także stopień działania toksycznego kamfory na

keratynocyty i fibroblasty, w porównaniu do laurocapramu. Kamfora znacząco zwiększała wchłanianie wszystkich badanych leków, zwłaszcza słabo lipofilowych i hydrofilowych. Według autorów mechanizm działania związku opierał się na zaburzeniu struktury lipidów S.C. bądź też ich ekstrakcji. Efekt indukowany przez kamforę okazał się słabszy od działania często stosowanego jako promotora wchłaniania laurocapramu, lecz biorąc pod uwagę o wiele niższy potencjał drażniący, kamfora została uznana za substancję o dużym potencjale do zastosowania jako naturalnego promotora wchłaniania [20].

Olejki eteryczne

W ostatnim czasie dużą uwagę zwraca się na związki pochodzenia naturalnego, także w badaniach nad potencjalnymi promotorami wchłaniania. Olejki eteryczne są szeroko stosowane w kosmologii, przemyśle farmaceutycznym i spożywczym ze względu na swoje właściwości przeciugrybiczne, przeciwutleniające czy przeciwzapalne. W grupie substancji posiadających właściwości promujące wchłanianie leków przez skórę olejki eteryczne zostały dostrzeżone przede wszystkim dzięki niskiemu potencjałowi drażniącemu skórę, nawet w wysokich stężeniach, a także bardzo obiecującym parametrom wchłaniania substancji czynnych o szerokim zakresie lipofilności oraz różnym mechanizmom działania. Zalety olejków wynikają z właściwości ich głównych składników, którymi są mono-, di-, tri-, czy też sekwiterpeny. W ciągu kilkunastu lat przebadano wpływ wielu olejków eterycznych, m.in. eukaliptusowego, miętowego czy terpentynowego, na przenikanie przez skórę szeregu substancji leczniczych, np. ibuprofenu, aminofiliny, flurbiprofenu, estradiolu, ketokonazolu, indometacyny, nitredypiny oraz trazonu. We wszystkich badaniach wykazano kilkunastokrotny wzrost współczynnika przenikania leków podanych na różne modele tkanek skórnej [21].

Poszukiwania nowych promotorów wchłaniania

Identyfikacja związków chemicznych zwiększających przepuszczalność skóry dla leków była polem wielu badań w ciągu ostatnich trzech dekad. Po okresie znacznego wzrostu liczby badanych promotorów wchłaniania aktywność na tym polu osiągnęła stan stabilizacji. Poszukiwania nowych związków chemicznych, które mogłyby być stosowane jako promotory wchłaniania wciąż trwały, jednak brak zrozumienia podstawowych zasad definiujących ich aktywność spowalniał rozwój tej grupy substancji. Zmusiło to naukowców

do poszukiwania nowych technik projektowania związków. Stosowane obecnie metody umożliwiają przewidywanie wybranych aktywności na podstawie analizy określonych elementów ich struktury. Do metod chemometrycznej analizy jakościowej i ilościowej należą m.in.: analiza regresyjna i korelacyjna, a także sztuczne sieci neuronowe, programowanie genetyczne czy zbiory rozmyte i przybliżone. Często stosowaną techniką, służącą do oszacowania efektów potencjalnych promotorów wchłaniania na przezskórny transport substancji leczniczych, jest ilościowa analiza struktura-aktywność (QSAR). Na podstawie zebranej bazy danych wybranych parametrów związków chemicznych możliwe jest opracowanie systemu, który zweryfikuje przydatność danej substancji jako promotora wchłaniania. Jedną z takich metod zaproponowali naukowcy, którzy do badań wybrali 102 związki z 10 grup powszechnie stosowanych promotorów wchłaniania. Na podstawie kilkudziesięciu zbadanych parametrów badacze zaproponowali dwa równania pozwalające określić stosunek stopnia podrażnienia skóry, związanego z bezpieczeństwem stosowania i efektywności działania. Stosunek ten określał możliwość zastosowania danego związku jako idealnego promotora wchłaniania [1, 22]. W innym badaniu, na podstawie danych literaturowych, opracowano model QSAR dla promotorów wchłaniania zawierających długie łańcuchy węglowodorowe. Dysponując zbiorem 24 związków z grupy kwasów tłuszczowych, ich estrów, a także amin i amidów, opracowano model testowany następnie na kolejnych 6 związkach. Użycie różnych parametrów substancji promujących, np. współczynnika zwiększania wchłaniania czy napięcia powierzchniowego, umożliwiło opracowanie efektywnego modelu do analizy zależności struktura-aktywność dla tej grupy związków [23].

Podsumowanie

Przezskórna aplikacja jest alternatywą dla tradycyjnych metod podawania leków ze względu na szereg wynikających z niej korzyści. Towarzyszą jej jednak pewne ograniczenia, zwłaszcza w zakresie właściwości fizykochemicznych stosowanych leków. Intensywny rozwój grupy substancji zwiększających przenikanie przezskórne leków – promotorów wchłaniania, umożliwił efektywne i bezpieczne podawanie tą drogą wielu substancji czynnych. Ciągła praca nad poszukiwaniem nowych promotorów wchłaniania wymaga zastosowania coraz nowszych i szybszych metod predykcji aktywności biologicznej tych związków jeszcze na etapie projektowania. Takie podejście umożliwi w najbliższych latach poszerzenie tej bardzo użytecznej

grupy substancji o szereg nowych, bezpiecznych i skutecznych związków.

Otrzymano: 2016.11.11 · Zaakceptowano: 2016.12.21

Piśmiennictwo

1. Chen Y., Quan P., Liu X., Wang M., Fang L.: Novel chemical permeation enhancers for transdermal drug delivery, *Asian J Pharm Sci.* 2014, 9(2): 51–64.
2. Proksch E., Brandner J.M., Jensen J.M.: The skin: an indispensable barrier, *Exp. Dermatol.* 2008, 17(12): 1063–1072.
3. Rai V., Ghosh I., Bose S., Silva S.M.C., Chandra P., Michniak-Kohn B.: A transdermal review on permeation of drug formulations modifier compounds and delivery methods, *J. Drug Del. Sci. Tech.* 2010, 20(2): 75–87.
4. Trommer H., Neubert R.H.H.: Absorption Enhancers. *Encyclopedia of Pharmaceutical Science and Technology*, Fourth Edition. CRC Press. 2013.
5. Bhatia G., Zhou Y., Banga A.K.: Adapalene Microemulsion for Trans-follicular Drug Delivery, *J. Pharm. Sci.* 2013, 102(8): 2622–2631.
6. Vitorino C., Sousa J., Pais A.: Overcoming the Skin Permeation Barrier: Challenges and Opportunities, *Curr. Pharm. Des.* 2015, 21(20): 2698–2712.
7. Giannos S.A.: Identifying present challenges to reliable future transdermal drug delivery products, *Ther. Deliv.* 2015, 6(9): 1033–1041.
8. Williams, A.C., Barry, B.W.: Penetration enhancers, *Adv. Drug Deliv.* 2012, 64: 128–137.
9. Guang W., Xingxing D., Qianqian Y., Xinyuan S., Yanjiang Q.: Interaction of menthol with mixed-lipid bilayer of stratum corneum, *J. Mol. Graph. Model.* 2015, 60: 98–107.
10. Mueller J., Oliveira J. S. L., Barker R., Trapp M., Schroeter A., Brezesinski G., Neubert R. H. H.: The effect of urea and taurine as hydrophilic penetration enhancers on stratum corneum lipid models, *Biochim. Biophys. Acta* 2016, 1858(9): 2006–2018.
11. Lane M.E.: Skin penetration enhancers, *Int. J. Pharm.* 2013, 447(1–2): 12–21.
12. Lane, M.E.: The transdermal delivery of fentanyl, *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 2013, 84(3): 449–455.
13. Hadgraft, J., Lane, M.E.: Penetration enhancers, solvents and the skin, in *Drug Delivery Strategies for Poorly Water-Soluble Drugs*. John Wiley & Sons Ltd, Oxford, UK. 2013: 359–371.
14. Shetty P.K., Suthar N.A., Menon J., Deshpande P.B., Avadhani K., Kulkarni R.V., Mutalik S.: Transdermal Delivery of Lercanidipine Hydrochloride: Effect of Chemical Enhancers and Ultrasound, *Curr. Drug Deliv.* 2013, 10(4): 427–434.
15. Limpongsa E., Jaipakdee N., Pongjanyakul T.: Skin deposition and permeation of finasteride in vitro: effects of propylene glycol, ethanol and sodium lauryl sulfate, *Pharm Dev Technol.* 2015, 20(8): 984–991.
16. Ferrante M., Andreetta A., Landoni M.F.: Effect of different penetration enhancers on diclofenac permeation across horse skin, *Vet. J.* 2010, 186(3): 312–315.
17. Pawan Kumar P., Singh S.K., Mishra D.N., Girotra P.: Enhancement of ketorolac tromethamine permeability through rat skin using penetration enhancers: An ex-vivo study, *Int. J. Pharm. Investig.* 2015, 5(3): 142–146.
18. Fox L.T., Gerber M., Du Plessis J., Hamman J.H.: Transdermal Drug Delivery Enhancement by Compounds of Natural Origin, *Molecules* 2011, 16(12): 10507–10540.
19. Ahad A., Aqil M., Ali A.: The application of anethole, menthone, and eugenol in transdermal penetration of valsartan: Enhancement and mechanistic investigation, *Pharm. Biol.* 2016, 54(6): 1042–1051.
20. Xie F., Chai J.K., Hu Q., Yu Y.H., Ma L., Liu L.Y., Zhang X.L., Li B.L., Zhang D.H.: Transdermal permeation of drugs with differing lipophilicity: Effect of penetration enhancer camphor, *Int. J. Pharm.* 2016, 507(1–2): 90–101.
21. Herman A., Herman A.P.: Essential oils and their constituents as skin penetration enhancer for transdermal drug delivery: a review, *J. Pharm. Pharmacol.* 2014, 67(4): 473–485.
22. Karande P., Jain A., Ergun K., Kispersky V., Mitragotri S.: Design principles of chemical penetration enhancers for transdermal drug delivery, *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.* 2005, 102(13): 4688–4693.
23. Kalhapure R. S., Salunke C. L., Akamanchi K. G.: QSAR model for chemical penetration enhancers containing long hydrocarbon chain, *Chemometr. Intell. Lab.* 2012, 118: 267–270.

Furanosteroidy – naturalne i syntetyczne cytostatyki

Joanna Nowakowska, Krzesimir Ciura

Katedra i Zakład Chemii Fizycznej Wydziału Farmaceutycznego Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego

Adres do korespondencji: Krzesimir Ciura, Katedra i Zakład Chemii Fizycznej, Wydział Farmaceutyczny, Gdański Uniwersytet Medyczny, Al. Gen. J. Hallera 107, 80-416 Gdańsk, e-mail: krzesimir.ciura@gmail.com

Wykaz skrótów

- Akt** – serynowo-treoninowa kinaza białkowa
BRCA – geny człowieka, których mutacje mogą stać się przyczyną dziedzicznych form raka piersi i jajnika
DSPE – 1,2- distearoil-*sn*- glicero-3-fosfoetanolamina-N-amino(glikol polietylenowy)
EPR – (efekt EPR) efekt zwiększonej przepuszczalności naczyniowej i zatrzymywania małych i dużych cząsteczek w tkance guza nowotworowego
MAPK – kinaza białka aktywowanego przez mitogen
mTOR – kinaza serynowo-treoninowa ssaków, której aktywność hamowana jest przez rapamycynę
mTORC1 – kompleks 1 kinazy mTOR, składający się z kinazy mTOR oraz białek raptor i mLST8/GβL
NSCLC – niedrobnokomórkowy nowotwór płuca
NK-κB – czynnik transkrypcyjny zidentyfikowany w limfocytach B zaangażowany w ekspresję łańcucha lekkiego typu kappa immunoglobulin
NP – nanocząstka
NP-Wtmn – nanocząstka z wortmaniną
PARP – polimeraza (poli-ADP rybozy)
PDK1 – kinaza 1 zależna od fosfatydyloinozytolu
PEG – glikol polietylenowy
PI-3K – kinaza 3-fosfatydyloinozytolu
PI-3KCA – domena kinazowa kinazy 3-fosfatydyloinozytolu
PIP2-4,5 – bisfosforan fosfatydyloinozytolu
PIP3-3,4,5 – trifosforan fosfatydyloinozytolu
PKB – kinaza białkowa B
PP2A – fosfataza białkowa 2A
PTEN – homolog fosfatazy i tensyny

Furanosteroids – natural and synthetic cytostatics · Naturally occurring furanosteroids such as viridin and wortmannin have long been known as potent inhibitors of the lipid kinase PI-3K. Also interesting are the analogs of these complex natural products. The furanosteroids make up a small class of natural products known for their novel pentacyclic skeleton in addition to the usual steroidal scaffold, there is a furan ring fused at the C4 and C6 positions. This ring introduces considerable strain in the skeleton, and is the site of biological activity of these compounds.
Keywords: furanosteroids, wortmannin, viridin, irreversible enzyme inhibitors PI-3K.

© Farm Pol, 2017, 73(1): 61–70

- RECIST** – kryteria odpowiedzi na leczenie w przypadku guzów litych
SCCHN – płaskonabłonkowy nowotwór głowy i szyi
STAT – białko-przebiegacz sygnału indukowanego przez interferony
Wtmn – wortmanina

Wstęp

W ciągu ostatnich dziesięciu lat obserwuje się duże zainteresowanie rozwojem silnych i specyficznych inhibitorów kinaz białkowych, które fosforylują reszty seryny, treoniny lub tyrozyny swoich białek docelowych, związane z leczeniem nowotworów i innych chorób [1]. Sugeruje się, że najlepiej zbadaną grupą tych kinaz jest rodzina pochodnych fosfatydyloinozytolu, zwłaszcza PI-3K, PIP₂, PIP₃; P oznacza przyłączaną przez kinazy resztę fosforanową [2]. Rozregulowanie tego szlaku prowadzi do wystąpienia szeregu rozmaitych chorób nowotworowych [3]. Istnieją trzy izoenzymy PI-3K,

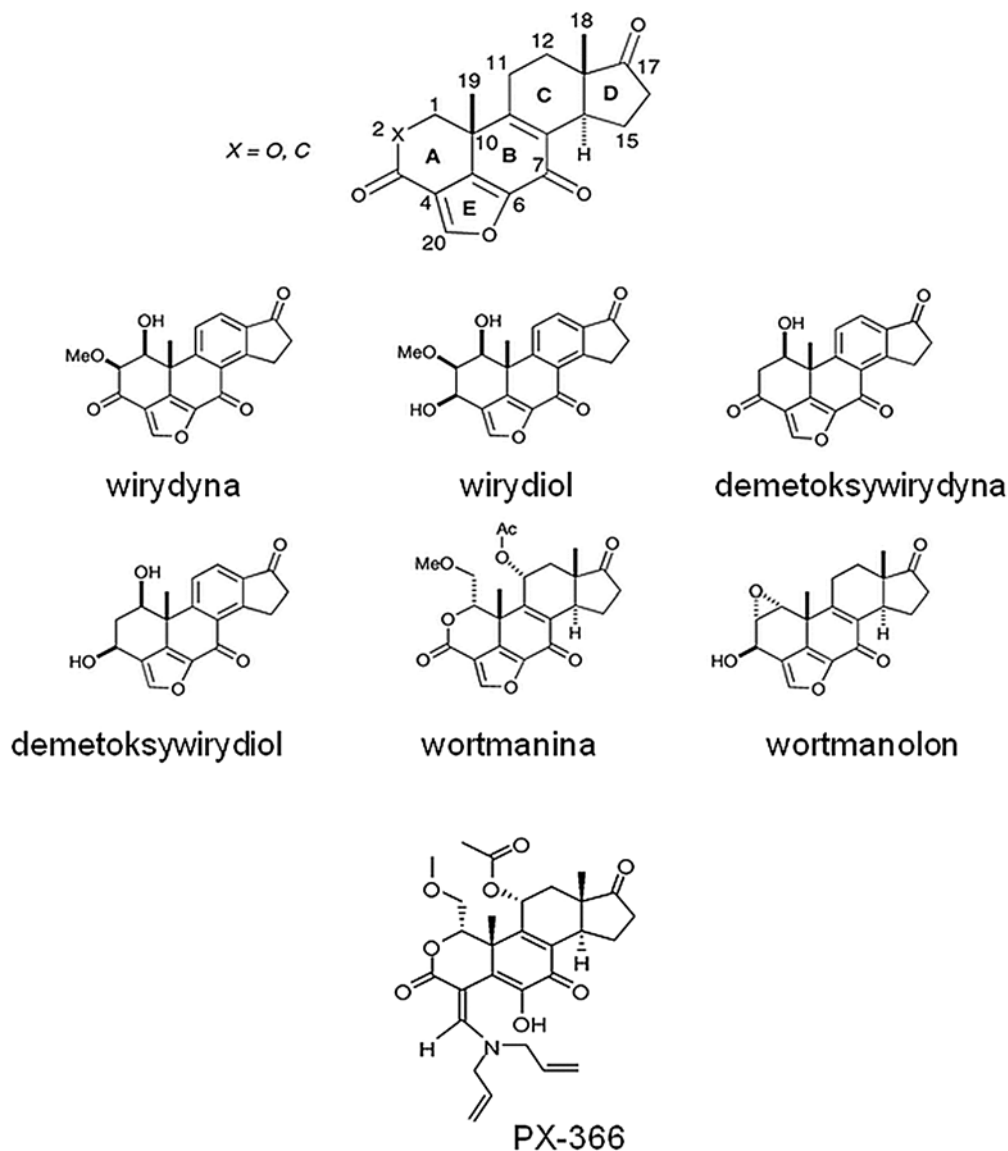
a wysokim priorytetem jest zdolność do selektywnego kierowania specyficznym izoenzymem. Silne powiązania pomiędzy nadmierną aktywacją tego szlaku a nowotworem przyczyniły się do opracowania wielu drobnocząsteczkowych inhibitorów o różnej sile i selektywności [4].

Pochodzenie i struktura furanosteroidów

Furanosteroidy stanowią nieliczną klasę produktów naturalnych zawierających w swej strukturze pentacykliczne ugrupowanie furanu w pozycji C4 i C6 (między pierścieniami A i B), poza istniejącym zwyczajowo szkieletem steroidowym (**rycina 1**). Grupa furanowa powoduje znaczne odkształcenie strukturalne i jest odpowiedzialna za aktywność biologiczną tych związków [5]. Najbardziej

charakterystycznym elementem pentacyklicznej budowy strukturalnej jest obecność dwóch grup karbonylowych w układzie furanu, których obecność sugeruje wzrost elektrofilowej natury pierścienia, przyczyniając się do jego reaktywności w układach biologicznych [6].

Naturalne furanosteroidy, wyizolowane odpowiednio: w 1945 r. – wirydyna i w 1957 r. – wortmanina (Wtmn), znane były jako substancje przeciwgrzybicze i przeciwzapalne, ale także hamujące różne etapy procesów sygnalizacji komórkowej [5]. Wtmn należy do metabolitów wyizolowanych z kilku gatunków grzybów: *Glucadium virens*, *Glucadium deliquescen* oraz *Penicillium wortmanni* oraz z grzybów endofitycznych *Fusarium oxysporum*, i *Penicillium funiculosum*, trwale zamieszkujących organizmy roślinne, w tym również zioła [6, 7]. Wirydiol jest dihydropochodną wirydyny,



Rycina 1. Struktura chemiczna naturalnych i syntetycznych furanosteroidów

zawierającą dwie cząsteczki o podobnej konformacji. Pierścień posiadający grupy hydroksylowe przyjmuje konformację łódkową. Ostateczną strukturę wirydiolu określono na podstawie znanej chiralności związku prekursorowego. W sieci krystalicznej cząsteczki są połączone wiązaniami wodorowymi O—H...O, generując sieć trójwymiarową i słabe oddziaływania C—H ... O wzmacniające sieć. Wirydiol to fitotoksyna wyizolowana z grzyba z rodzaju *Hymenoscyphus pseudalboides*, który produkuje również wirydyne, lakton B-norwirydiolu, enol B-norwirydiny oraz β -hydroksy-2 α -hydroasterogyninę A. Na podstawie badań biologicznych na sadzonkach jesionu, gdzie wirydiol spowodował nekrozę liści, zasugerowano główny wkład tego związku w patogeniczność grzyba [7].

Kinaza PI-3

Głównym przekaznikiem sygnału w szlaku PI-3K jest kinaza białkowa Akt, występująca w komórkach ssaków w trzech izoformach – Akt-1, Akt-2, Akt-3. Akt reguluje procesy związane ze wzrostem, metabolizmem, przeżyciem i proliferacją komórek (**rycina 2**). Zaktywowany przez przyłączenie liganda receptor o aktywności kinazy tyrozynowej powoduje aktywację PI-3K, która przekształca PIP₂ do PIP₃. PIP₃, przyczynia się do rekrutacji kinazy Akt do błony komórkowej, gdzie ulega aktywacji na skutek fosforylacji reszty treoniny i seryny. Aktywna Akt bierze udział w procesach związanych ze wzrostem, przeżyciem, metabolizmem, proliferacją i migracją komórek [8].

W wielu chorobach nowotworowych zaobserwowano zwiększoną ekspresję i aktywację tego rodzaju kinazy, która była następstwem amplifikacji lub mutacji genów kodujących izoformy Akt, amplifikacji i aktywującej mutacji genu katalitycznej podjednostki PI-3K oraz delecji lub mutacji genu PTEN [8]. Prawdopodobnie aktywność kinazy Akt, zwykle niewystarczająca do inicjowania procesu onkogenezy, przyczynia się do progresji nowotworów przez hamowanie apoptozy, promowanie odpowiednich zmian w metabolizmie i proliferacji komórek oraz regulowanie ich zdolności do migracji i inwazji. Badania z ostatnich lat dowodzą, że na migrację i inwazję komórek nowotworowych wpływają poszczególne izoformy Akt, a kinaza Akt bierze udział w regulacji procesu angiogenezy nowotworów [8].

Szlak sygnałowy PI-3K/AKT/mTOR

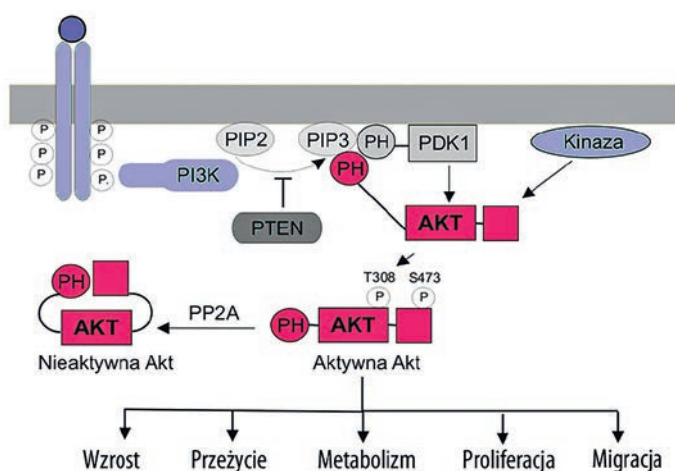
Nadekspresję białek szlaku sygnałowego mTOR opisano w większości nowotworów. Wyniki badań, jak również rezultaty pilotażowych prób klinicznych wskazują, że inhibitory kinazy mTOR

– stosowane pojedynczo i w skojarzeniu z innymi lekami – mogą być skuteczne w leczeniu niektórych nowotworów. Nieprawidłowa aktywność tych białek powoduje zmianę aktywności składowych głównych szlaków sygnałowych decydujących o życiu i śmierci komórki, m.in. MAPK, mTOR, STAT i NF-kappaB (NK- κ B).

Szlak sygnałowy PI-3K/AKT/mTOR jest często modyfikowany w komórkach nowotworowych, co prowadzi do zwiększonej ekspresji proliferacji komórkowej i przeżywalności genów lub zmniejszonej ekspresji sygnałów proapoptotycznych [9]. PI-3K jest wewnątrzkomórkową kinazą złożoną z podjednostek katalitycznych p110 α , p110 β lub p110 δ oraz p85 podjednostki regulacyjnej; mutacje p110 α i p85 mogą być onkogenne. Aktywowanie mutacji PI-3KCA, genu kodującego p110 α podjednostki katalitycznej kinazy PI-3K, następuje w wielu typach nowotworów, m.in. w glejaku (27%), nowotworze piersi (18%), jelita grubego (16% nowotworów niehiperzmutowanych), szyjki macicy (33%), błony śluzowej macicy (39%), SCCHN (6–8%) i w NSCLC (2–6%) [9]. Wzrost ilości PI-3KCA obserwuje się w nowotworze prostaty (28%), w NSCLC (33%) oraz SCCHN (45%). PTEN, gen supresorowy nowotworów, który hamuje sygnalizację PI-3K, może zostać utracony poprzez delecję (w 25% przypadków czerniaka, nowotworu sutka i gruczołu krokowego), mutację lub supresję epigenetyczną [9].

Mechanizm działania furanosteroidów

Interakcja PI-3K z Wtmn polega prawdopodobnie na ataku Lys⁸⁰² w miejscu katalitycznym p110 α ¹¹⁸ oraz Lys⁸⁸³ w miejscu p110 δ na elektrofilowym atomie węgla C20 [10]. Lys⁸⁰² znajduje się w miejscu wiążącym ATP w p110 domeny katalitycznej, a zatem odgrywa istotną rolę w reakcji fosfotransferowej. Analiza zależności struktura-aktywność przeprowadzona przez Normana i wsp.



Rycina. 2. Aktywacja kinazy Akt [8]

potwierdziła wrażliwość atomu węgla C20 wortmaniny na atak nukleofilowy, zarówno pierwszorzędowych, jak i drugorzędowych amin [11]. Wortmanina i wirydyna silnie hamują aktywność enzymu, chociaż nieselektywnie, i funkcjonują jako quasi-nieodwracalne inhibitory, alkilujące resztę lizyny w aktywnym centrum enzymu w pozycji elektrofilowej C20 [12]. Poza ukierunkowanym działaniem PI-3K furanosteroidy hamują strukturalnie pokrewne kinazy białkowe, takie jak: mTOR, DNA-PK i ATM [12]. Pomimo obiecującego działania antyproliferacyjnego, stosowanie Wtmn ograniczają niekorzystne właściwości farmakokinetyczne i hepatotoksyczność, związane z białkiem inhibitora reaktywnego.

Wtmn, metabolit komórek grzybów, opisano po raz pierwszy jako środek przeciwzapalny, ale później odkryto, że jest silnym i selektywnym nieodwracalnym inhibitorem kinazy PI-3 ($IC_{50} = 4.2 \text{ nM}$) [6]. Wtmn wykazuje powinowactwo do enzymu wiążącego ATP, do którego przylacza się za pomocą wiązań wodorowych [5]. Chociaż ta interakcja jest wystarczająca do zahamowania aktywności enzymatycznej, badania struktura-aktywność wykazały, że C20 pierścienia furanowego wiąże się nieodwracalnie z resztą lizyny kinazy PI-3, co powoduje hamowanie nieodwracalne [5]. Ta pozycja węgla pierścienia furanowego jest bardzo elektrofilowa z powodu towarzyszących grup karbonylowych. Uważa się, że inhibitory PI-3K związane z Wtmn można porównać do „czynn timer naprawczych” w stanach patologicznych charakteryzujących się szybką proliferacją komórek, takich jak choroby nowotworowe. Jednakże Wtmn jest nieselektywna i wchodzi w interakcje z wieloma innymi obiektami biologicznymi, a wzrost elektrofilowości pierścienia furanowego sprawia, że Wtmn jest bardzo podatna na hydrolizę [6]. Kwestie toksyczności i niestabilności sprawiają, że naturalne produkty nie nadają się do zastosowania klinicznego, tak więc analogi strukturalne furanosteroidów stanowią atrakcyjne cele syntetyczne w trwającym procesie odkrywania i opracowywania leków przeciwnowotworowych [13].

Istnieją dowody na udział PI-3K w kilku wewnątrzkomórkowych szlakach przekazywania sygnałów, analogicznie do receptora Toll-podobnego (TLR) [14]. Hamowanie kinazy PI-3K przez Wtmn zwiększa ekspresję TLR-pośredniczącej indukowanej syntazy tlenu azotu (iNOS), aktywuje NF- κ B i zwiększa produkcję cytokin mRNA [15]. Ponadto PI-3K jest niezbędna w procesie autofagii (autofagocytozy) [16]. Autofagia jest złożonym szlakiem, w którym materiał komórkowy może być oddzielony i dostarczany do lizosomu w celu degradacji. Inhibicja PI-3K przez Wtmn może zahamować pochłanianie autofagowe [16]. Wtmn jest silnym

cytostatykiem, którego próby kliniczne zawieszono w 2001 r. z uwagi na problemy związane z toksycznością, rozpuszczalnością i stabilnością [17]. W celu uporania się z powyższymi problemami sporządzono NP-Wtmn, pokonując w ten sposób przeszkody [18]. Wcześniejsze doniesienia sugerują również, że niewielkie modyfikacje strukturalne w cząsteczce Wtmn miejsc oddalonych od pierścienia furanu miały słaby lub żaden wpływ na jego skuteczność *in vitro* [6]. To odkrycie otworzyło drzwi do komercyjnego wykorzystania Wtmn oraz jej analogów w medycynie i przyczyniło się do lepszego zrozumienia zależności między budową a działaniem biologicznym tego związku.

Działanie przeciwgrzybicze furanosteroidów

W trakcie poszukiwania leku przeciwgrzybiczego wyizolowano mykotoksynę z komórek niektórych szczepów grzybów. Warunki produkcji związku aktywnego zostały zoptymalizowane i substancję czynną wyodrębniono, oczyszczono, scharakteryzowano i zidentyfikowano jako Wtmn. Analiza przesiewowa potencjalnych leków przeciwgrzybiczych została przeprowadzona za pomocą badań molekularnych. Stwierdzono, że Wtmn jest skuteczniejszym środkiem grzybobójczym niż znane związki przeciwgrzybicze, takie jak np. worykonazol i nikomycyna [19]. Przykładowo, *F. oxysporum* to endofityczny grzyb, który produkuje kilka interesujących farmakologicznie związków [20]. Grzyb ten może występować w wielu gatunkach roślin, w tym również stosowanych jako rośliny lecznicze. Grzyby endofityczne żyją w symbiozie z rośliną macierzystą (gospodarzem). Uzyskują zatem „zaczysne schronienie” u gospodarza i produkują związki wysoce bioaktywne, które są korzystne dla gospodarza. Kilka stosowanych w terapii klinicznej leków przeciwnowotworowych (m.in. kaptopotecyna, winblastyna, winkrystyna, taksol) jest produkowanych przez grzyby endofityczne. Dlatego Wtmn jest fitoterapeutycznie interesującym metabolitem o znacznym potencjale związku wiążącego w projektowaniu nowych leków przeciwnowotworowych.

Synteza furanosteroidów

Chociaż wirydyna i Wtmn są znane od ponad pół wieku, to niewiele jest doniesień naukowych na temat ich syntezy. Ze względu na złożoną konformację i trudności w otrzymaniu furanosteroidów na drodze syntezy (w celu zwiększenia selektywności i innych właściwości) uzyskano niewiele analogów [21]. Viswanathan i inni wykorzystali łatwo dostępne steroidy jako punkt wyjścia do syntezy analogów

wirydyny [12]. Chociaż typowe steroidy są w sposób oczywisty związane z naturalnymi produktami, istnieją zasadnicze różnice, szczególnie widoczne w pierścieniach A i C. Zważywszy, że steroidy mają zazwyczaj pierścień karbocykliczny A, Wtmn posiada heterocykliczny układ laktonu. Wirydyna przeciwnie, zawiera karbocykliczny pierścień A, ale aromatyczny pierścień C (**rycina 1**). Przewiduje się, że wykorzystanie łatwo dostępnych sterydów, takich jak androstendion, będzie bezpośrednio prowadzić do syntezy analogów, którą reprezentują hybrydowe struktury między Wtmn i wirydyną. Analogi te będą zawierać nasycony (nie aromatyczny) pierścień C znajdujący się w Wtmn oraz pierścień karbocykliczny A, jak w strukturze wirydyny. Penta-cykliczny szkielet wirydyny powstał w dziewięciu etapach poprzez reakcji Dielsa–Aldera orto–chinonu [5]. Kluczowym etapem syntezy była reakcja dehydratacji i cyklizacji aryloksyketonu do benzo-furanu. Nowy szlak syntezy składa się tylko z sześciu etapów.

W 2004 r. Wipf i wsp. zsyntezowali i opisali 94 pochodne wirydyny oraz 5 tioeterowych pochodnych przez otwarcie pierścienia nukleofilowego Wtmn w pozycji C-20 [13]. Każdą próbkę zbada-no pod kątem zdolności do hamowania aktywności PI3–kinazy oraz mTOR na różnych liniach komórek nowotworowych. Wśród tych związków wyjściowych do dalszych badań wybrano dziesięć najsuk-teczniejszych kandydatów. Następnie w podgrupie dziesięciu związków wykazano, że bis–allylopo-chodna, nazwana PX-866, jest silnym, specyficznym i nieodwracalnym inhibitorem kinazy PI-3. A zatem związek ten dał najbardziej obiecujące wy-niki biologiczne, charakteryzując się mniejszą tok-sycznością i zwiększoną inhibicją wzrostu komór-ek nowotworowych [13]. Od czasu tego odkrycia związek PX-866 okazał się biologicznie stabilnym inhibitorem PI-3K, zarówno *in vitro*, jak i *in vivo* [22]. PX-866 wykazał skuteczność po podaniu do-ustnym, hamując PI-3K w licznych modelowych ludzkich ksenograftach u myszy. Wykazano rów-nież, że PX-866 zwiększa aktywność przeciwno-wotworową innych leków chemioterapeutycznych oraz promieniowania.

Badania kliniczne

Biologia strukturalna, a szczególnie projekto-wanie molekularne mające na celu *docking* (do-kowanie) znanego potencjalnego liganda do miej-sca wiążącego receptora odgrywa ważną rolę w projektowaniu leków opartym na strukturze, w przewidywaniu położenia grup funkcyjnych na powierzchni białek oraz ligandów białkowych, potencjalnego miejsca oddziaływania z recepto-rem, itd. [23]. Miejsca wiążące ligand są jednymi

z najbardziej obiecujących celów dla kandydatów na leki, których działanie zależy od hamowania lub regulacji funkcji białka docelowego [24]. Przesłan-ką dla opracowania nowych leków przeciwnowo-tworowych jest częsty rozwój oporności guza na istniejące leki przeciwnowotworowe. Dlatego jest niezwykle ważne przeanalizowanie mechani-zmów oporności nowych kandydatów na leki, ta-kich jak Wtmn, ale także przeniesienie skutecznych leków posiadających potencjał do badań klinicz-nych, aby ominąć lub przezwyciężyć odporność na nowe leki, co z kolei przyczyni się do znacznego wydłużenia życia chorych na nowotwory [7]. Kuete i inni opisali, w jaki sposób komórki nowotwo-rowe z nadekspresją P–glikoproteiny, wykazujące klasyczny fenotyp oporności wielolekowej w kie-runku standardowych leków przeciwnowotworo-wych, nie były krzyżowo odporne na Wtmn. Ponad-to trójpunktowo zmutowana struktura białkowa PI-3KCA ujawniła bardziej podobne energie wią-żące do Wtmn, niż do PI-3KCA typu dzikiego. Biał-ko to jest głównym celem Wtmn oraz częścią szła-ku przekazywania sygnału PI-3K/Akt/mTOR [7].

PX-866 (**rycina 1**) wszedł w I fazę badań kli-nicznych jako preparat doustny dla pacjentów z za-awansowanymi przerzutowymi guzami litymi [13]. Stwierdzono, że PX-866 wykazuje aktywność prze-ciwnowotworową *in vivo* jako pojedynczy środek oraz zwiększa działanie przeciwnowotworowe ci-splatyny i radioterapii [22]. W komórkach nowo-tworowych rosnących w hodowli trójwymiaro-wej PX-866 obniżał wzrost i ruchliwość komórek, nie powodując cytotoksyczności [25]. Oczekiwany efekt cytotoksyczny wywierało odpowiednie daw-kowanie PX-866, które związane było z długotrwałą stabilną chorobą nowotworową [26]. Od momentu badań wstępnych wiele inhibitorów odwracalnych, np. PI-3K, ATP–konkurencyjnego, zostało zbada-nych i kilka jest obecnie w próbach klinicznych w różnego rodzaju nowotworach złośliwych [27]. Ponownie wzrosło zainteresowanie furanostero-idami, z uwagi na syntezę proleku o otwartym pier-szczynie (PX-866), który powstał po prostym prze-reagowaniu Wtmn z dialliloaminą [28]. Wykazano, że ten związek *in vivo* ma korzystniejsze właści-wości fizykochemiczne niż Wtmn, powodując jed-nocześnie polepszenie profilu farmakokinetyczne-go [29]. Faza I badań klinicznych PX-866 skupiona była na pacjentach z guzami litymi. PX-866 jest syntetycznym analogiem Wtmn o otwartym pier-szczynie, który silnie i nieodwracalnie hamuje PI-3K ($IC_{50}=0,1-88$ nM) [22, 29]. Jest inhibitorem alfa, gamma i delta izoformy kinazy PI-3 o potencjal-nej aktywności przeciwnowotworowej. PX-866 hamuje produkcję PIP_3 oraz aktywację szlaku sy-gnałowego PI-3K/Akt, czego skutkiem może być zahamowanie wzrostu i przeżycia komórek

nowotworowych. Aktywacja szlaku sygnałowego PI-3K/Akt często wiąże się z rozwojem nowotworu, a rozregulowanie tego szlaku staje się przyczyną odporności nowotworu na wiele leków przeciwnowotworowych. PX-866 wykazuje mniejszą aktywność kinazy mTOR ($IC_{50}=3,1 \mu M$) oraz nieodwracalnie hamuje PI-3K przez wiązanie kowalencyjne do Lys^{802} w miejscu katalitycznym ATP [13, 29]. PX-866 i jego aktywny metabolit 17-OH-PX-866 wykazują hamowanie PI-3K, z wartościami IC_{50} odpowiednio dla PI-3K α 39 ± 21 i 14 ± 6 nM oraz 88 ± 27 i 57 ± 7 nM dla PI-3K β [13]. Jako środek leczniczy PX-866 opóźnia wzrost nowotworu jajnika A-549 NSCLC, OVCAR-3, okrężnicy HT29 i glejaka U87, na skutek asocjacji między aktywnością przeciwnowotworową i obecnością mutacji aktywujących PI-3KCA lub zmniejszonej ekspresji PTEN [29].

W I fazie klinicznej monoterapii PX-866 zalecana dawka wynosiła 8 mg/dobę [22]. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi były: biegunka, nudności i wymioty. Najlepszą reakcją, według kryteriów odpowiedzi na leczenie w przypadku guzów litych (RECIST wersja 1.1), było ustabilizowanie się choroby u ponad 50% pacjentów ocenianych w 6 tygodniu [29]. Podobnie jak w przypadku innych badanych inhibitorów PI-3K, mutacje PI-3KCA były związane z dłuższym czasem stabilizowania się choroby, co było nieistotne statystycznie. Biorąc pod uwagę korzystny profil toksyczności leku i znaczenie szlaku sygnalizacyjnego PI-3K/AKT/mTOR w wielu nowotworach, PX-866 stał się dobrym kandydatem do badań w chemioterapii kombinowanej, np. z docetaxelem [29]. Docetaxel jest skutecznym środkiem chemioterapeutycznym, działającym cytotoksycznie na wiele nowotworów, w których sygnalizacja PI-3K jest istotna, w tym NSCLC, SCCHN, nowotwory piersi i prostaty. Pacjenci z SCCHN wykazali się zwiększoną supresją nowotworu podczas leczenia PX-866 i docetaxelem w porównaniu z zastosowaniem obu leków osobno [29]. Przeprowadzono badania fazy I kombinacji PX-866 i docetaxelu w celu określenia maksymalnej tolerowanej dawki, profilu toksyczności, farmakokinetyki, aktywności przeciwnowotworowej i predykcyjnych biomarkerów odpowiedzi na kombinację leków u pacjentów z zaawansowanymi i nieuleczalnymi guzami litymi [29]. PX-866 podawano w dawkach wzrastających (4–8 mg na dobę) z docetaxelem 75 mg/m^2 powierzchni ciała, dożylnie co 21 dni. Archiwizowane tkanki guza oceniano pod względem potencjalnych biomarkerów predykcyjnych. Terapia PX-866 i docetaxelem była dobrze tolerowana, bez oznak toksyczności skumulowanej (biegunka, nudności i wymioty). A zatem dalsze badanie kombinacji PX-866 i docetaxelu było uzasadnione. Dawkę końcową PX-866 ustalono na 8 mg z docetaxelem w pełnej dawce. Analiza

mutacji nowotworu i ekspresji białkowej PTEN nie korelowała z wynikami, nie wykazano interakcji PX-866/docetaxel. Korzystny profil toksyczności kombinacji tych leków oraz aktywność przeciwnowotworowa przyczyniły się do dalszego rozwoju badań klinicznych.

Modele przedkliniczne wykazały synergję z docetaxelem i w fazie I zaobserwowano tolerancję na opisane leki i ich mieszaninę, w związku z tym rozpoczęto fazę II badania kombinacji docetaxel +/-PX-866 w drugiej linii NSCLC i platynopornej SCCHN (NCT01204099) [9]. Pacjenci z miejscowo zaawansowanym, nawracającym lub przerzutowym NSCLC, którzy zostali poddani co najmniej raz i nie więcej niż dwa wcześniejszym ogólnoustrojowym schematom leczenia, byli losowo badani (1:1) po podaniu PX-866 w połączeniu z docetaxelem (75 mg/m^2 co 21 dni) lub bez PX-866 (8 mg dziennie). Głównym punktem końcowym był czas przeżycia wolny od progresji. Dodatkowe punkty końcowe obejmowały odsetek obiektywnych odpowiedzi, całkowity czas przeżycia, toksyczność i korelację z wynikami analizy biomarkerów skuteczności. 85 pacjentów zakwalifikowano do dalszych badań. Podawanie PX-866 z docetaxelem nie poprawiło czasu przeżycia wolnego od progresji, odsetka obiektywnych odpowiedzi oraz całkowitego czasu przeżycia u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca [9].

Analizowano również wpływ kombinacji PX-866 z cetuksymabem na pacjentów z zaawansowanym SCCHN [30]. Cetuksymab jest chimerycznym przeciwciałem monoklonalnym IgG₁, skierowanym swoiście przeciw receptorowi nabłonkowego czynnika wzrostu (EGFR). Szlaki przekazywania sygnałów EGFR związane są z kontrolą przeżycia komórek, progresją cyklu komórkowego, angiogenezą, migracją komórek i inwazją komórkową. Cetuksymab uzyskano z linii komórkowych ssaków metodą rekombinacji DNA. W badaniach brało udział 83 pacjentów z nawracającym lub przerzutowym NSCLC. Metodyka badań i wnioski końcowe były podobne, jak przy stosowaniu kombinacji PX-866/docetaxel.

Nanocząstki z wortmaniną

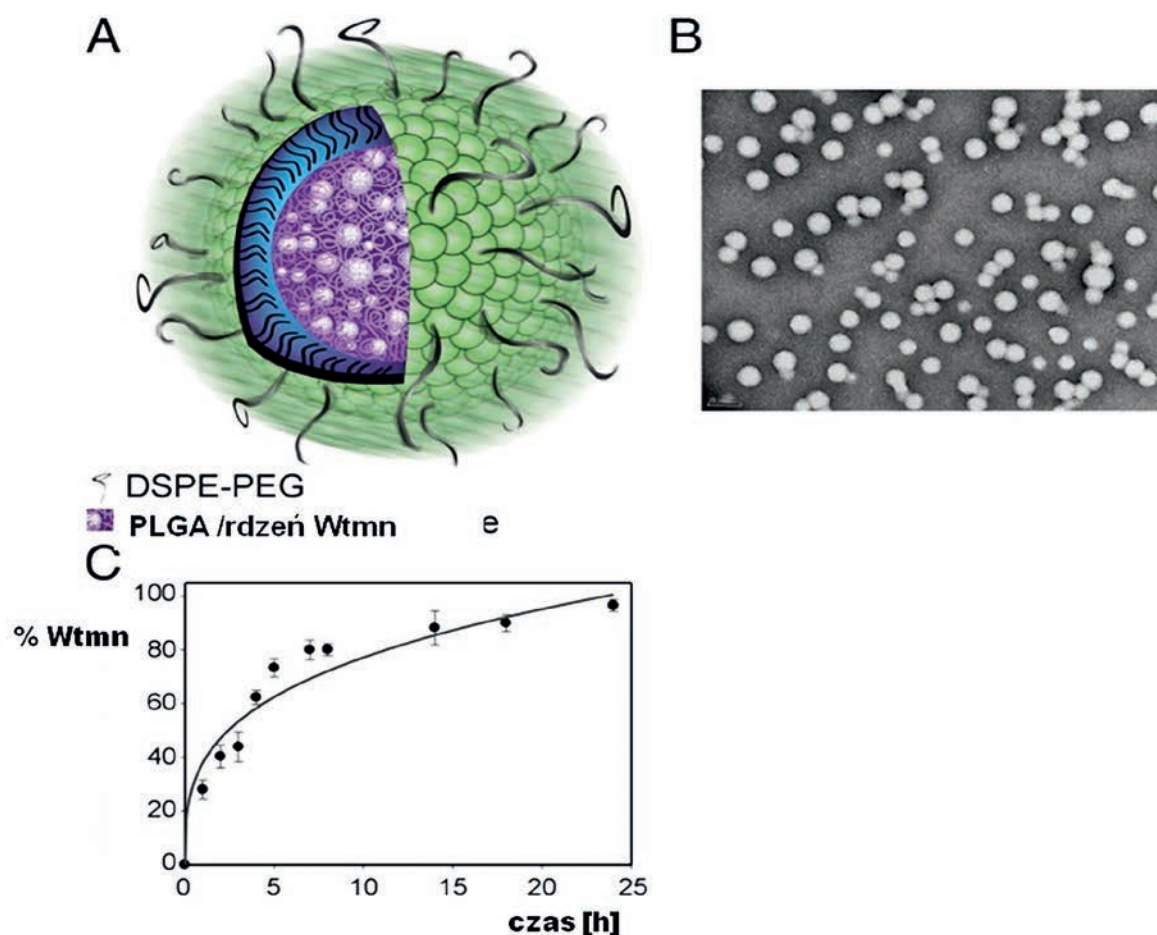
Jednym z efektów zastosowania nanocząstek (NP) jako nośników jest reformulacja obiecujących środków terapeutycznych, które nie przeszły badań klinicznych ze względu na wymogi farmakologiczne [31]. Jednakże najnowsze badania nanomedycyny koncentrują się na opracowaniu oryginalnych nowych środków leczniczych. Nanocząstki posiadają unikalne właściwości, takie jak preferencyjna akumulacja w nowotworach i zmniejszona dystrybucja w tkance zdrowej, które sprawiają, że nadają się one

idealnie do leczenia nowotworów. W konsekwencji istnieje duże zainteresowanie rozwojem terapii przeciwnowotworowej opartej na NP. Do chwili obecnej badania koncentrowały się na opracowaniu preparatów nanocząstkowych powszechnie stosowanych chemioterapeutyków lub nowo odkrytych, lecz nielicznych środków przeciwnowotworowych [31]. Jednakże wielkie nadzieje budzą NP jako przenośniki o dużym potencjale, dzięki którym możliwym staje się przeformułowanie cytostatyków, które były początkowo obiecujące, ale po nieudanych badaniach klinicznych zostały zapomniane.

Wykorzystano Wtmn jako model leku, który dzięki nanotechnologii uzyskał doskonalsze właściwości farmakologiczne [31]. NP-Wtmn charakteryzowała się większą rozpuszczalnością i mniejszą toksycznością. W celu określenia klinicznego potencjału translacji NP-Wtmn oceniono przydatność terapeutyczną jako radiosensytyzatora *in vitro* i *in vivo*. Stwierdzono, że NP-Wtmn jest silnie promienioczuła i była znacznie bardziej skuteczna niż powszechnie stosowana cisplatyna w warunkach *in vitro*, na trzech liniach komórek nowotworowych. Mechanizm działania NP-Wtmn wyjaśniono hamowaniem fosforylacji kinazy białkowej zależnej od DNA. Ostatecznie NP-Wtmn okazała się skutecznym radiosensytyzatorem *in vivo* przy wykorzystaniu dwóch mysich modeli heterotransplantacji tkanki nowotworowej. Badania dowiodły, że opisany system dostarczania leków może przyczynić się do wprowadzenia środków leczniczych pierwotnie niespełniających wymogów farmakologicznych. Chociaż badania przedkliniczne wykazały, że Wtmn była niezwykle skutecznym radiosensybilizatorem, to badania kliniczne zostały wstrzymane z powodu słabej rozpuszczalności, znikomej trwałości oraz wysokiej toksyczności. Od momentu odkrycia ponad cztery dekady temu opracowano wiele analogów Wtmn w celu poprawy stabilności i właściwości farmakologicznych Wtmn. Obecnie tylko jeden analog Wtmn, PX-866, pozostaje przedmiotem badań klinicznych. Ponieważ dostarczanie leku w postaci nanocząstek jest w stanie przezwyciężyć słabą rozpuszczalność, niską stabilność i wysoką toksyczność, wysunięto hipotezę, że preparaty Wtmn z nanocząstkami umożliwią ponowne próby kliniczne. A zatem rozpoczęto badania polimeru nanocząstkowego Wtmn [31]. Autorzy wykazali, że preparat nanocząstkowy zawierający Wtmn charakteryzował się lepszą rozpuszczalnością, stabilnością i ograniczoną toksycznością oraz okazał się silnym związkiem promienioczułym *in vitro* i *in vivo*. Ponadto udowodniono, że wykorzystanie nanocząstek jako przenośników substancji leczniczych może wpłynąć na ponowne zainteresowanie środkami terapeutycznymi, których badania zostały zaniechane z uwagi na bardzo słaby potencjał kliniczny.

Formulację nanocząstek z Wtmn opracowano przy użyciu biodegradowalnego polimeru lipidowego, które zawierały hydrofobowy rdzeń polimerowy i powierzchnię zewnętrzną zbudowaną z polimeru lipidowego [31]. NP była stabilizowana przez monowarstwę lipidową złożoną z lecytyny i lipidów PEG-pochodnych [1,2-distearoil-*sn*-glicero-3-fosfoetanolamina-N-amino(glikol polietylenowy) (DSPE-PEG)] (**rycina 3A**). Glikol polietylenowy na powierzchni NP zapobiegał adsorpcji białek surowicy. Zoptymalizowano proporcję Wtmn:polimer w celu uzyskania maksymalnej ilości Wtmn; efektywna zawartość – 20% (w/w), maksymalne stężenie dla Wtmn – 4% (w/w). Dynamiczna analiza rozproszenia światła wykazała, że NP-Wtmn wykazują wąski rozkład wielkości z polidispersyjnością $0,15 \pm 0,03$. Wyniki te potwierdzono metodą transmisyjnej mikroskopii elektronowej (TEM), która wykazała monodispersyjne NP o dobrze określonym kształcie kulistym i o średniej wielkości 40 nm (**rycina 3B**). Podczas analizy potencjału elektrokinetycznego ξ stwierdzono, że NP posiadają ujemnie naładowaną powierzchnię (-38 ± 5 mV). Wtmn jest słabo rozpuszczalna w roztworach wodnych (4 mg/L), dla porównania rozpuszczalność NP-Wtmn wynosiła 20 g/L. Karve i inni rozpuścili 20 mg NP-Wtmn (zawierającym 4% Wtmn w/w) w 1 mL roztworu soli fizjologicznej, co odpowiada 800 mg/L Wtmn [31]. Stanowi to 200-krotny wzrost rozpuszczalności wolnej Wtmn. Technika spektroskopii mas stwierdzono, że Wtmn nie reaguje ze składnikami NP, natomiast metoda chromatografii cieczowej pozwoliła na potwierdzenie uwalniania całkowitej Wtmn z nanocząstek. **Rycina 3C** przedstawia stężenie Wtmn uwalnianie w ciągu 24 godzin. Badania uwalniania leku uwiarygodniły, że NP-Wtmn uwalnia Wtmn w sposób kontrolowany.

Chemioterapia jest kluczowym elementem leczenia nowotworów, a poprawa indeksu terapeutycznego może bezpośrednio przełożyć się na wzrost przeżywalności pacjentów [32]. Ze względu na jej znaczenie odnotowano ogromne zainteresowanie w opracowaniu nowych strategii służących poprawie indeksu terapeutycznego chemioterapii. Jedną ze strategii jest wykorzystanie chemosensybilizatorów, które mogą uwrażliwiać komórki nowotworowe na chemioterapię (w połączeniu z cytostatykami). Chociaż niektóre chemosensybilizatory zwiększają jedynie efekty chemioterapii w komórkach nowotworowych, takich jak inhibitory poli (ADP rybozo) polimerazy (PARP) w nowotworach z niedoborem BRCA, to inne, jak np. Wtmn oraz LY294002 (pochodna morfoliny, również inhibitor PI-3K), mają wpływ zarówno na komórki nowotworowe, jak i zdrowe. Uwrażliwianie normalnych tkanek na chemioterapię powoduje



Rycina 3. Charakterystyka nanocząstki z wortmaniną [32]. A – rdzeń PLGA zawierający Wtmn otoczony pojedynczą warstwą lipidową (kolor zielony) i powłoką PEG; B – zdjęcie NP-Wtmn otrzymane za pomocą TEM; C – profil uwalniania NP-Wtmn w PBS w temperaturze 37°C

zwiększenie toksyczności leczenia, która ogranicza ogólny indeks terapeutyczny chemioterapii. Kilka chemosensybilizatorów przebadano i oceniono klinicznie. Pomyślne zakończenie badań zależy od selektywnego transportu tych związków do tkanki nowotworowej z pominięciem zdrowych komórek. W przypadku niemożności wprowadzenia leku do organizmu tradycyjnymi metodami rozwój NP jako przenośników dostarczających leki oferuje wyjątkowe zalety. NP jako nośniki terapeutyczne posiadają kilka ważnych cech, dzięki którym doskonale nadają się do transportowania chemosensybilizatorów:

1) NP preferencyjnie gromadzą się w nowotworach dzięki efektowi zwiększonej przepuszczalności naczyniowej i zatrzymywania małych i dużych cząsteczek w tkance guza nowotworowego (EPR), co prowadzi do wysokich stężeń leku wewnątrz guzów; znaczny wzrost skuteczności terapeutycznej może również prowadzić do zmniejszenia dawek terapeutycznych, co z kolei prowadzi do zredukowania skutków toksycznych leczenia;

2) NP mają zmniejszoną przenikalność w normalnym układzie naczyniowym, co prowadzi do obniżenia dawki leku w normalnych tkankach, takich jak skóra, płuca i serce, w porównaniu z ich odpowiednikami małowcząsteczkowymi;

3) wiele nośników NP umożliwia powolne i kontrolowane dostarczanie leku; takie przedłużone uwalnianie może zwiększyć efekt synergii między chemosensybilizatorami i cytostatykami.

Z powodu tych unikalnych właściwości postawiono hipotezę, że NP jako nośniki chemosensybilizatorów mogą polepszyć skuteczność terapeutyczną chemioterapii bez zwiększania jej toksyczności. Dla potwierdzenia tej hipotezy zastosowano NP jako przenośniki dwóch substancji modelowych – olaparibu i Wtmn. Olaparib jest inhibitorem PARP i uwrażliwia komórki nowotworu piersi na chemioterapię. Oceniano preparaty NP z olaparibem i Wtmn jako chemosensybilizatory w modelach nowotworów sutka i raka płuca (zarówno drobnokomórkowego i niedrobnokomórkowego raka płuc). Wtmn okazała się skutecznym

chemosensybilizatorem we wszystkich badanych liniach komórek nowotworu płuc, hamując wzrost komórek nowotworowych od 20 do 60% w porównaniu z samym lekiem. Formuła NP nie zmniejszała jego skuteczności *in vitro*. Olaparib okazał się chemosensybilizatorem o mniejszym potencjale klinicznym, zarówno jako wolny lek, jak i preparat NP. Następnie NP-Wtmn oceniano jako chemosensybilizator z wykorzystaniem mysich modeli nowotworów płuc. Okazało się, że NP-Wtmn charakteryzuje się większą skutecznością niż wolna Wtmn, wykazując zmniejszenie o 32% wzrostu nowotworu w porównaniu z wolną Wtmn podawaną z etopozydem [32]. Co ważniejsze, NP-Wtmn był w stanie uwrażliwiać komórki wielolekooporne H69AR na etopozyd. Ponadto kombinacja NP-Wtmn-etopozyd zastosowana w chemioterapii nie miała istotnego wpływu na toksyczność.

Podsumowanie

Pomimo ogromnych sukcesów w podstawowych badaniach nad nowotworami i w onkologii klinicznej odniesionych w ciągu ostatnich kilku dekad, wielu pacjentów cierpiących na chorobę nowotworową nadal nie można wyleczyć. Oprócz chirurgii, radioterapii i immunoterapii opartej na przeciwciałach, chemioterapia jest podstawą w leczeniu nowotworów. Z drugiej strony – terapia lekowa często prowadzi do niezadowolających wyników leczenia oraz fatalnych konsekwencji dla pacjentów wynikających z poważnych skutków ubocznych oraz rozwoju oporności na lek [7]. Dlatego też rozwój leków ma na celu poprawę wyników leczenia poprzez przedkliniczne badania nowych substancji leczniczych oraz optymalizację terapii klinicznej. Poza syntetycznymi małymi cząsteczkami uzyskanymi po zastosowaniu technik kombinatorycznych, naturalne produkty zawsze odgrywały ważną rolę w farmakologii chorób nowotworowych [33]. Naturalne produkty są nie tylko dobrze znanymi cytotoksycznymi lekami przeciwnowotworowymi (np. antracykliny, alkaloidy *Vinca*, taksany, kamptotecyny), ale również cennymi związkami pozwalającymi na opracowanie nowych ukierunkowanych podejść chemioterapeutycznych. Za przykład może służyć geldanamycyna (inhibitor białka szoku cieplnego Hsp90), trychostatyna A (inhibitor deacetylazy histonowej HDI), flawopirydol (inhibitor kinazy białkowej zależnej od cyklin CDK) [7]. Transdukcja sygnału w komórce jest kluczowym elementem w komórkach nowotworowych, w których nieprawidłowa aktywacja prowadzi do kancerogenezy (nowotworzenia), proliferacji, inwazji i przerzutów zmian nowotworowych. Między innymi sygnał związany z receptorem naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR) odgrywa kluczową rolę

w biologii nowotworów. Jednym z ważniejszych szlaków jest EGFR/PI-3K/AKT-mTOR. W związku z tym rozpoczęto doświadczenia w kierunku identyfikacji inhibitorów EGFR, AKT i PI3K, mTOR jako nowej terapii przeciwnowotworowej. Erlotinib i gefitinib (inhibitory EGFR), LY294002 (inhibitor PI3K), perytozyna (inhibitor Akt) oraz rapamycyna i sirolimus (inhibitory mTOR) to tylko kilka przykładów, które przyciągnęły uwagę naukowców i ukierunkowały rozwój terapii cytostatycznej w ciągu ostatnich lat.

Otrzymano: 2016.11.11 · Zaakceptowano: 2016.12.21

Piśmiennictwo

- Willems L., Tamburini J., Chapuis N., Lacombe C., Mayeux P., Bouscary D.: PI3K and mTOR signaling pathways in cancer: new data on targeted therapies, *Curr. Oncol. Rep.* 2012, 14: 129–138.
- Fruman D.A., Meyers R.E., Cantley L.C.: Phosphoinositide kinases, *Annu. Rev. Biochem.* 1998, 67: 481–507.
- Chen Y., Wang B.C., Xiao Y.: PI3K: a potential therapeutic target for cancer, *J. Cell. Physiol.* 2012, 227: 2818–2821.
- Sundstrom T., Anderson A., Wright D.L.: Inhibitors of phosphoinositide-3-kinase: a structure-based approach to understanding potency and selectivity, *Org. Biomol. Chem.* 2009, 7: 840–850.
- Mascall K.C., Jacobi P.A.: Furanosteroid studies. Improved synthesis of the A,B,C,E-ring core of viridin, *Tetrahedron Letters* 2012, 53: 1620–1623.
- Wipf P., Halter R.: Chemistry and biology of wortmannin, *J. Org. Biomol. Chem.* 2005, 3: 2053–2061.
- Kuete V., Saeed M.E.M., Kadioglu O., Börtzler J., Khalid H., Gretend H.J., Efferth T.: Pharmacogenomic and molecular docking studies on the cytotoxicity of the natural steroid wortmannin against multidrug-resistant tumor cells, *Phytomedicine* 2015, 22: 120–127.
- Krześlak A.: Kinaza Akt: kluczowy regulator metabolizmu i progresji nowotworów, *Postępy Hig Med Dosw (online)* 2010, 64: 490–503.
- Jimeno A., Bauman J.E., Weissman C., Adkins D., Schnadig I., Beauregard P., Bowles D.W., Spira A., Levy B., Seetharamu N., Hausman D., Walker L., Rudin C.M., Shirai K.: A randomized, phase 2 trial of docetaxel with or without PX-866, an irreversible oral phosphatidylinositol 3-kinase inhibitor, in patients with relapsed or metastatic head and neck squamous cell cancer, *Oral Oncol.* 2015, 51: 383–388.
- Wymann M.P., Bulgarelli-Leva G., Zvelebil M.J., Pirola L., VanHaesebroeck B., Waterfield M.D., Panayotou G.: Wortmannin inactivates phosphoinositide 3-kinase by covalent modification of Lys-802, a residue involved in the phosphate transfer reaction, *Mol. Cell. Biol.* 1996, 16: 1722–1733.
- Norman B.H., Shih C., Toth J.E., Ray J.E., Dodge J.A., Johnson D.W., Rutherford P.G., Schultz R.M., Wozzalla J.F., Vlahos C.J.: Studies on the mechanism of phosphatidylinositol 3-kinase inhibition by wortmannin and related analogs, *J. Med. Chem.* 1996, 39: 1106–1111.
- Viswanathan K., Ononye S.N., Cooper H.D., Hadden M.K., Anderson A.C., Wright D.L.: Viridin analogs derived from steroidal building blocks, *Bio. Med. Chem. Lett.* 2012, 22: 6919–6922.
- Wipf P., Minion D.J., Halter R.J., Berggren M.I., Ho C.B., Chiang G.G., Kirkpatrick L., Abraham R., Powis G.: Synthesis and biological evaluation of synthetic viridins derived from C(20)-heteroalkylation of the steroidal PI-3-kinase inhibitor wortmannin, *Org. Biomol. Chem.* 2004, 2: 1911–1920.
- Fukao T., Koyasu S.: PI3K and negative regulation of TLR signaling, *Trends Immunol.* 2003, 24: 358–363.
- Hazeki K., Kinoshita S., Matsumura T., Nigorikawa K., Kubo H., Hazeki O.: Opposite effects of Wtmn and 2-(4-Morpholinyl)-8-phenyl-1(4H)-benzopyran-4-one hydrochloride on toll-like receptor-mediated nitric oxide production: negative regulation of nuclear factor- κ B by phosphoinositide 3-kinase, *Mol. Pharmacol.* 2006, 69: 1717–1724.
- Blommaert E.F., Krause U., Schellens J.P., Vreeling-Sindelárová H., Meijer, A.J.: The phosphatidylinositol 3-kinase inhibitors Wtmn and LY294002 inhibit autophagy in isolated rat hepatocytes, *Eur. J. Biochem.* 1997, 243: 240–246.
- Weng L.P., Brown J.L., Eng C.: PTEN induces apoptosis and cell cycle arrest through phosphoinositide 3-kinase/Akt-dependent and independent pathways, *Hum. Mol. Genet.* 2001, 10: 237–242.

18. Karve S., Werner M.E., Sukumar R., Cummings N.D., Copp J.A., Wang E.C., Li C., Sethi M., Chen R.C., Pacold M.E., Wang A.Z.: Revival of the abandoned therapeutic wortmannin by nanoparticle drug delivery, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2011, 109: 8230–8235.
19. Singh V., Praveen V., Tripathi D., Haque S., Somvanshi P., Katti S.B., Tripathi C.K.M.: Isolation, characterization and antifungal docking studiem of wortmannin isolated from *Penicillium radium*, *Sci Rep.* 2015, 5: 1–13.
20. Musavi S.F., Dhavale A., Balakrishnan R.M.: Optimization and kinetic modeling of cell-associated camptothecin production from an endophytic *Fusarium oxysporum* NFX06, *Prep. Biochem. Biotechnol.* 2015, 45:158–172.
21. Norman B.H., Paschal J., Vlahos C.: J. Bioorg.: Synthetic studies on the furan ring of wortmannin, *Med. Chem. Lett.* 1995, 5:1183–1186.
22. Ihle N.T., Williams R., Chow S., Chew W., Berggren M.I., Paine-Mrrieta G., Minion D.J., Halter R.J., Wipf P., Abraham R., Kirkpatrick L., Powis G.: Molecular pharmacology and antitumor activity of PX-866, a novel inhibitor of phosphoinositide-3-kinase signaling, *Mol. Cancer Ther.* 2004, 3: 763–772.
23. Fukunishi Y., Nakamura, H.: Prediction of ligand-binding sites of proteins by molecular docking calculation for a random ligand library, *Protein Sci.* 2011, 20: 95–106.
24. McPhillie M.J., Cain R.M., Narramore S., Fishwick C.W., Simmons K.J.: Computational methods to identify new antibacterial targets, *Chem Biol Drug Des.* 2015, 85: 22–29.
25. Howes, A.L., Chiang, G.G., Lang, E.S., Ho C.B., Powis G., Vuori K., Abraham R.T.: The phosphatidylinositol 3-kinase inhibitor, PX-866, is a potent inhibitor of cancer cell motility and growth in three-dimensional cultures, *Mol Cancer Ther.* 2007, 6: 2505–2514.
26. Hong D.S., Bowles D.W., Falchook G.S., Messersmith W.A., George G.C., O'Bryant C.L., Vo A.C., Klucher K., Herbst R.S., Eckhardt S.G., Peterson S., Hausman D.F., Kurzrock R., Jimeno A.: A multicenter phase I trial of PX-866, an oral irreversible phosphatidylinositol 3-kinase inhibitor, in patients with advanced solid tumors, *Clin Cancer Res.* 2012, 18: 4173–4182.
27. Nuss J.M., Tshako A.L., Anand N.K.: Emerging therapies based on inhibitors of phosphatidyl-inositol 3-kinases, *Annu. Rep. Med. Chem.* 2009, 44: 339–355.
28. Zask A., Kaplan J., Toral-Barza L., Hollander I., Young M., Tischler M., Gaydos C., Cinque M., Lucas J., Yu K.: Synthesis and structure-activity relationships of ring-opened 17-hydroxywortmannins: potent phosphoinositide 3-kinase inhibitors with improved properties and anticancer efficacy, *J. Med. Chem.* 2008, 51: 1319–1323.
29. Bowles D.W., Ma W.W., Senzer N., Brahmer J.R., Adjei A.A., Davies M., Lazar A.J., Vo A., Peterson S., Walker L., Hausman D., Rudin C.M., Jimeno A.: A multicenter phase 1 study of PX-866 in combination with docetaxel in patients with advanced solid tumours, *Br J Cancer* 2013, 109: 1085–92.
30. Jimeno A., Shirai K., Choi M., Laskin J., Kochenderfer M., Spira A., Cline-Burkhardt V., Winquist E., Hausman D., Walker L., Cohen R.B.: A randomized, phase II trial of cetuximab with or without PX-866, an irreversible oral phosphatidylinositol 3-kinase inhibitor, in patients with relapsed or metastatic head and neck squamous cell cancer, *Ann Oncol.* 2015, 26: 556–561.
31. Karve S., Werner M.E., Sukumar R., Cummings N.D., Copp J.A., Wang E.C., Li C., Sethi M., Chen R.C., Pacold M.E., Wang A.Z.: Revival of the abandoned therapeutic wortmannin by nanoparticle drug delivery, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2012, 109: 8230–8235.
32. Caster J.M., Sethi M., Kowalczyk S., Wang E., Tian X., Nabeel Hyder S., Wagner K.T., Zhang Y., Kapadia Ch., Man Au K., Wang A.Z.: Nanoparticle delivery of chemosensitizers improve chemotherapy efficacy without incurring additional toxicity, *RSC Nanoscale* 2015, 7: 2805–2811.
33. Newman D.J., Cragg G.M.: Natural products as sources of new drugs over the last 25 year, *J. Nat. Prod.* 2007, 70:461–477.