



TOM 70 · NR 4
ROK 2014
ISSN 0014-8261

farmacja polska

czasopismo Polskiego Towarzystwa Farmaceutycznego

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

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

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

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

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

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

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

INDEX COPERNICUS
INTERNATIONAL

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

WSZELKIE PRAWA ZASTRZEŻONE

KOMITET REDAKCYJNY

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

REDAKCJA

Redaktor naczelny: dr Bożena Karolewicz

Redaktor techniczny: Joanna Czarnecka

Korekta: Izabela Pranga

ADRES REDAKCJI

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

WYDAWCA

Polskie Towarzystwo Farmaceutyczne

Dział Wydawnictw – Redaktor prowadzący: Hanna Plata

00-238 Warszawa, ul. Długa 16

tel./faks 22 635 84 43

tel. 22 831 02 41 w. 15

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

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

Adres dla autorów: redakcja@ptfarm.pl

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

ISSN 0014-8261

Skład i łamanie: Foxrabbitt Designers, www.foxrabbitt.pl

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

Nakład: 5000 egz.

Printed on acid-free paper.



Spis treści

- 173 PRACA ORYGINALNA · TECHNOLOGIA POSTACI LEKU** · Wpływ czasu rozpadu tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej na współpracę z pacjentem
Edmund Sieradzki, Bożenna Kwiatkowska, Justyna Kurkowiak
- 176 TERAPIA I LEKI** · Zastosowanie karwedilolu u pacjentek z rakiem piersi
Robert Kranc, Zbigniew Puchalski
- 179 FARMAKOPEE** · Farmakopea amerykańska – *The US Pharmacopeia and National Formulary*
Wojciech T. Chyla
- 183 HISTORIA FARMACJI** · Od algologii do biotechnologii – 85 lat działalności Katedry i Zakładu Botaniki Farmaceutycznej w Krakowie. Część I, 1930–1971
Halina Ekiert, Karolina Turcza
- 192 HISTORIA FARMACJI** · Proszek od kataru „z gołąbkim” (Jan Czochrański BION)
Małgorzata Sznitowska, Mirosława Krauze-Baranowska, Roman Kaliszan, Janusz Limon
- 195 OPIEKA FARMACEUTYCZNA** · Usługa farmaceutyczna – powtarzanie recept sposobem na integrację środowiska lekarskiego i farmaceutycznego
Piotr Merks, Aleksandra Olszewska, Karolina Paciorek, Rafał Śliwa, Krzysztof Słomiak, Justyna Kaźmierczak, Maciej Małecki
- 203 WSPOMNIENIA** · Wspomnienie o dr. n. farm. Stefanie Rostańskim (1929–2014)
Jan Majewski
- 205 WSPOMNIENIA** · Wspomnienie o śp. dr. n. farm. Krzysztofie Dybku (1960–2013)
Aleksander A. Kubis

Farmacja po dyplomie

- 208 PRAWO FARMACEUTYCZNE** · Zawód technika farmaceutycznego
Damian Świeczkowski, Agnieszka Zimmermann
- 215 SYNTEZA LEKÓW** · Mikrobiologiczne metody syntezy hormonów peptydowych i białkowych
Ewa Majewska, Lena Mordzak, Mariola Kozłowska
- 224 TERAPIA I LEKI** · Leki wpływające na płodność mężczyzn
Urszula Broś, Marek Drożdżik

Table of Contents

- 173 ORIGINAL ARTICLE · DRUG FORM TECHNOLOGY** · Influence of disintegration time of orodispersible tablets on cooperate with the patient
Edmund Sieradzki, Bożenna Kwiatkowska, Justyna Kurkowiak
- 176 THERAPY AND DRUG** · The use of carvedilol in patients with breast cancer
Robert Kranc, Zbigniew Puchalski
- 179 PHARMACOPEIAS** · American pharmacopeia – *The US Pharmacopeia and National Formulary*
Wojciech T. Chyla
- 183 HISTORY OF PHARMACY** · From algology to biotechnology: 85 years of the Chair and Department of Pharmaceutical Botany in Kraków. Part I, 1930–1971
Halina Ekiert, Karolina Turcza
- 192 HISTORY OF PHARMACY** · „Dove” nasal powder (Jan Czochrański BION)
Małgorzata Sznitowska, Mirosława Krauze-Baranowska, Roman Kaliszan, Janusz Limon
- 195 PHARMACEUTICAL CARE** · Repeat dispensing – pharmaceutical care service that integrates pharmacy and medical professions
Piotr Merks, Aleksandra Olszewska, Karolina Paciorek, Rafał Śliwa, Krzysztof Słomiak, Justyna Kaźmierczak, Maciej Małecki
- 203 MEMORIES** · In memory of dr. Stefan Rostański (1929–2014)
Jan Majewski
- 205 MEMORIES** · In memory of dr. Krzysztof Dybek (1960–2013)
Aleksander A. Kubis

Postgraduate pharmacy

- 208 PHARMACEUTICAL LAW** · Pharmacy technician profession
Damian Świeczkowski, Agnieszka Zimmermann
- 215 DRUG SYNTHESIS** · Microbiological methods for peptide and protein hormones synthesis
Ewa Majewska, Lena Mordzak, Mariola Kozłowska
- 224 THERAPY AND DRUG** · Drugs affecting fertility in men
Urszula Broś, Marek Drożdżik

Wpływ czasu rozpadu tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej na współpracę z pacjentem

Edmund Sieradzki¹, Bożenna Kwiatkowska¹, Justyna Kurkowiak²

¹Katedra Farmacji Stosowanej i Bioinżynierii, Zakład Farmacji Stosowanej, Warszawski Uniwersytet Medyczny

²Zakład Chemii Fizycznej, Warszawski Uniwersytet Medyczny

Adres do korespondencji: Edmund Sieradzki, Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej, WUM, ul. Banacha 1, 02-097 Warszawa, e-mail: edmund.sieradzki@wum.edu.pl

Wstęp

Tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej (*orodispersible tablets*, ODTs) są przykładem nowych rozwiązań w tym zakresie, opracowanym ze względu na zwiększenie efektywności terapeutycznej i niekłopotliwy sposób aplikacji. Wydłużający się wiek życia i stale powiększająca się grupa pacjentów geriatrycznych, także kłopoty z aplikacją leków, zwłaszcza dzieciom, skłaniają do opracowania i doskonalenia tego rodzaju formy leku.

Zgodnie z zaleceniami Farmakopei Europejskiej czas rozpadu tabletek nie powinien być dłuższy niż 3 minuty [1]. Najnowsze wytyczne FDA wskazują na celowość formowania tabletek rozpadających się w jamie ustnej, których czas rozpadu nie przekraczałby 30 sekund [2, 3]. W ocenie tabletek ODTs zalecane jest wykonanie m.in. badania czasu rozpadu.

Podkreślić należy, że ani w Farmakopei Europejskiej, ani w Farmakopei Amerykańskiej (USP) nie określono metody badania czasu rozpadu dobrze charakteryzującej tę postać leku. W badaniu czasu rozpadu tabletek ODTs wykorzystano metodę Motohiro i wsp. [4].

Materiał i metody

Produkty lecznicze używane w badaniu: produkt referencyjny i badany, każdy odpowiednio po 5 mg, 10 mg, 15 mg i 20 mg olanzapiny.

W aparacie do badania szybkości rozpadu tabletek umieszczono na metalowej siatce (wielkość oczek 2 mm) tabletkę ODTs i nakraplano na nią wodę o temp. 25°C ±2°C z biurety, z szybkością 4 ml/min. Czas potrzebny do całkowitego przejścia

Influence of disintegration time of orodispersible tablets on cooperate with the patient

Aim of this study was to determine the disintegration time of ODTs tablets of tested products and tablets assumed as reference products.

In study of disintegration time the method of Motohiro et al. has been used. The results were evaluated statistically. The assessment of the results of the average disintegration times of tablets of reference products and ODTs tested product 5 mg showed that there are no statistically significant differences at a significance level of 0,05. With increasing content of olanzapine in tablets of 10 mg, 15 mg and 20 mg the disintegration time of tablets of reference products have significantly prolonged in comparison to ODTs tested products 10 mg, 15 mg and 20 mg.

Prolongation of disintegration time of tablets of reference product affects the cooperation with the patient concerning dosage.

Keywords: tested product, reference product, disintegration time of tablets, olanzapine.

© Farm Pol, 2014, 70(4): 173–175

tabletki przez siatkę odnotowywano jako czas rozpadu tabletki ODTs.

Ocenę statystyczną przeprowadzono, wykorzystując test t-Studenta oraz Cochran-Coxa. Założenia powyższych testów sprawdzono testem Shapiro-Wilka, testem Kolmogorowa-Smirnowa oraz testem F. Wszystkie testy wykonano na poziomie istotności 0,05.

Wyniki

W tabeli 1 przedstawiono wyniki analizy statystycznej: średnie czasy rozpadu tabletek

Tabela 1. Wyniki oceny statystycznej tabletek referencyjnych i badanych

Dawka [mg]	Preparat	Średni czas rozpadu [sek.]	Odchylenie standardowe	Współczynnik zmienności	Wartość p dla testu F	Wartość p –obustronne dla porównania średnich
5	Produkt referencyjny	20,2	3,2	15,9	0,258807	0,942112
	Produkt badany	20,3	2,3	11,2		
10	Produkt referencyjny	48,1	9,3	19,4	0,000071	0,000057
	Produkt badany	31,5	2,4	7,5		
15	Produkt referencyjny	70,7	16,0	22,7	0,002988	0,000009
	Produkt badany	37,1	6,0	16,2		
20	Produkt referencyjny	127,4	25,7	20,2	0,000655	0,000118
	Produkt badany	85,5	8,2	9,6		

referencyjnych oraz tabletek badanych 5 mg, 10 mg, 15 mg i 20 mg, ich odchylenie standardowe, współczynnik zmienności oraz wartość p dla testów porównujących wariancję (test F) oraz testów porównujących średnie. **Rycina 1** przedstawia zbiorczy wykres dla średnich czasów rozpadu omawianych tabletek ODTs. Na wykresie zaznaczone są średnie czasy rozpadu ± odchylenie standardowe, dopasowana jest krzywa regresji i podany jest współczynnik dopasowania krzywej do punktów (R^2).

Omówienie wyników

Oceniając uzyskane wyniki badań średnich czasów rozpadu tabletek produktu referencyjnego 5 mg oraz tabletek badanych 5 mg, należy stwierdzić, że czasy te wynosiły odpowiednio 20,2 sekund i 20,3 sekund, a uzyskane wyniki nie wykazują statystycznie istotnej różnicy.

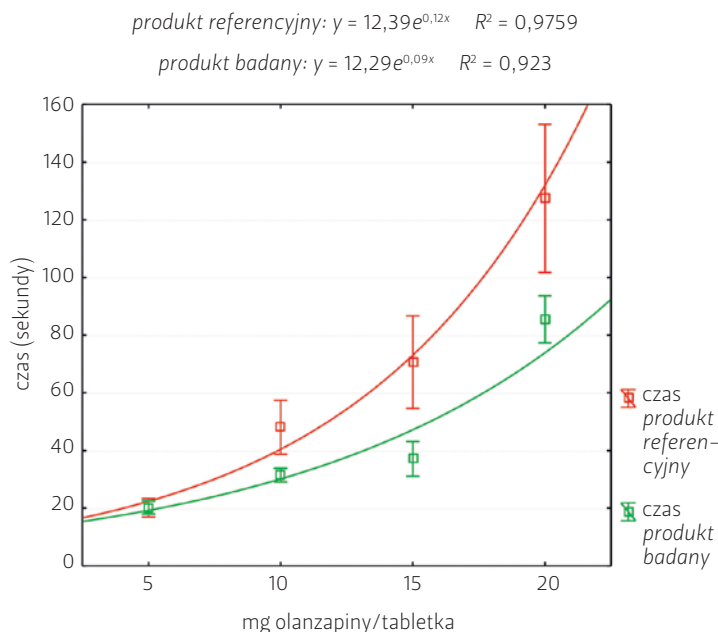
Z kolei uzyskane wyniki badań średnich czasów rozpadu tabletek produktu referencyjnego 10 mg oraz tabletek badanych 10 mg wynoszą odpowiednio 48,1 sekund i 31,5 sekund, a uzyskane wyniki wykazują statystycznie istotną różnicę. Średni czas rozpadu tabletek produktu referencyjnego 10 mg jest dłuższy o około 52,6% w porównaniu do czasu rozpadu tabletek badanych 10 mg. Wydłużenie czasu rozpadu tabletek może wpływać niekorzystnie na współpracę z pacjentem w zakresie stosowania leku i uzyskiwanych efektów klinicznych.

Średnie czasy rozpadu tabletek produktu referencyjnego 15 mg oraz badanego 15 mg wynoszą odpowiednio 70,7 sekund i 37,1 sekund, a uzyskane wyniki wykazują statystycznie istotną różnicę. Średni czas rozpadu tabletek produktu badanego 15 mg jest dłuższy o około 90,6% i, podobnie jak poprzednio, może wpływać niekorzystnie na współpracę z pacjentem w zakresie stosowania leku.

Średnie czasy rozpadu tabletek produktu referencyjnego 20 mg oraz badanego 20 mg wynoszą odpowiednio 127,4 sekund i 85,5 sekund, a uzyskane wyniki wykazują statystycznie istotną różnicę. Średni czas rozpadu tabletek produktu referencyjnego 20 mg jest dłuższy o około 50% i również może wpływać niekorzystnie na współpracę z pacjentem w zakresie stosowania leku.

Zwiększenie czasu rozpadu tabletek ODTs jest szczególnie niekorzystne dla pacjentów, którzy nie stosują się do zaleceń lekarskich, np. nie będą połykać tabletek. Zwiększa to znacznie koszty prowadzonej terapii. Szybki czas rozpadu tabletek ODTs znacznie przyspiesza uwalnianie olanzapiny i dalej jej wchłanianie. Droga doustna podania leku może być alternatywą do podania leku w formie iniekcji. Jednak podanie donaczyniowe leku również zwiększa koszty terapii.

Należy dodać, że nie znaleziono żadnej korelacji statystycznie istotnej pomiędzy ciężarem tabletki a czasem rozpadu. Niewielką korelację znaleziono pomiędzy ciężarem a czasem rozpadu tabletek dla produktu badanego 20 mg.



Rycina 1. Zbiorczy wykres dla średniego czasu rozpadu referencyjnych i badanych tabletek ODTs

Wnioski

1. Średnie czasy rozpadu tabletek badanych 5 mg i produktu referencyjnego 5 mg są prawie identyczne i wynoszą odpowiednio 20,3 sekund i 20,2 sekund.
2. Zgodnie z wytycznymi FDA (czas rozpadu do 30 sekund), zdecydowanie korzystniejsze (krótsze) czasy rozpadu mają tabletki badane 10 mg, 15 mg, 20 mg w porównaniu odpowiednio do produktu referencyjnego 10 mg, 15 mg i 20 mg.
3. Wydłużenie czasu rozpadu tabletek ODTs niekorzystnie wpływa na współpracę lekarza z pacjentem w zakresie przyjmowania leku.

Otrzymano: 2014.01.14 · Zaakceptowano: 2014.02.13

Piśmiennictwo

1. European Pharmacopoeia 7th edition tom I, 2011.
2. Draft Guidance for industry, Orally Disintegrating Tablets. (FDA, Rockville, MD), www.fda.gov, April 2007.
3. FDA Guidance for industry, Orally Disintegrating Tablets. (FDA, Rockville, MD), www.fda.gov/cder/guidance/index.htm, December 2008.
4. Motohiro O., Hayakawa E., Ito K., Tokuno M., Morimoto K., Watanabe K.: Intrabuccally rapidly disintegrating tablet. US Patent Application 20010014340, 16.08.2001.

Zastosowanie karwedilolu u pacjentek z rakiem piersi

Robert Kranc, Zbigniew Puchalski

Wyższa Szkoła Medyczna w Białymstoku

Adres do korespondencji: Robert Kranc, Wyższa Szkoła Medyczna w Białymstoku, Krakowska 9, 15-875 Białystok, e-mail: robertkranc@op.pl

The use of carvedilol in patients with breast cancer · Breast cancer is the most common cancer in women. For treatment of this type of cancer, mainly classic chemotherapy are used, which despite to high efficiency, is billed for the whole organism. Creating a therapy that would be as effective as classical chemotherapy, but without the side effects is not succeeded so far. In the case of breast cancer associated with the BRCA1 gene mutation cisplatin has a high efficiency. However, the drug is toxic to both tumor and healthy cells, resulting in multiple organ failure, inter alia, the part of the cardiovascular system, such as myocardial injury, hypertension, or heart attack. In such cases, among others, beta blockers such as third-generation carvedilol are used, which blocks the receptors of both alpha and beta-adrenergic, contributing to a significant improvement in bargaining patients after myocardial infarction. It was shown that carvedilol also has antioxidant properties and inhibits apoptosis in cardiac cells. However, in the case of tumor cells, it is believed that the effect of carvedilol may exhibit different. It is suggested that carvedilol can inhibit tumor growth by inhibiting tumor cell proliferation and secretion of growth factors, and possibly by inducing apoptosis in cancer cells.

Keywords: apoptosis, cisplatin, carvedilol, breast cancer.

© Farm Pol, 2014, 70(4): 176-178

Wraz z wydłużającą się długością życia człowieka, rozwojem cywilizacyjnym i narażeniem na czynniki szkodliwe wzrasta ryzyko zachorowania na nowotwory złośliwie. Częstość występowania poszczególnych nowotworów zależy m.in. od płci. Kobiety najczęściej chorują na raka piersi. Współczesna medycyna dysponuje różnymi metodami leczenia tego typu nowotworu. Stosuje się leczenie skojarzone, obejmujące leczenie chirurgiczne, radioterapię oraz klasyczną chemioterapię, która pomimo znaczącej skuteczności jest bardzo dużym obciążeniem dla całego organizmu.

Dotąd nie udało się stworzyć terapii, która byłaby równie skuteczna jak klasyczna chemioterapia, ale pozbawiona skutków ubocznych. W przypadku nowotworów piersi, związanych głównie z mutacją genu BRCA1, dużą skuteczność wykazuje cisplatiną [1]. Jednak związek ten działa toksycznie także na komórki zdrowe, powodując uszkodzenia licznych narządów. Mechanizm działania przeciwnowotworowego cisplatinę polega na reakcji wytworzonych w czasie metabolizmu reaktywnych form tlenu z głównymi komponentami komórki, jak: DNA, RNA, białka i fosfolipidy błonowe [2]. Ponadto sama cisplatiną tworzy wiązania krzyżowe między sąsiadującymi niciami DNA lub w obrębie tej samej nici, co prowadzi do śmierci komórki [3]. Jednakże dokładne mechanizmy śmierci komórki nie są w pełni poznane, m.in. reaktywne formy tlenu mogą bezpośrednio uszkadzać błonę mitochondrialną, co prowadzi do wyrzutu cytochromu c do cytoplazmy i w konsekwencji do aktywacji procesu apoptozy na drodze zależnej od kaspaz. Reaktywne formy tlenu mogą także aktywować czynniki transkrypcyjne, takie jak: NFkB i AP-1. Z kolei indukcja czynnika NFkB prowadzi do aktywacji białka p53, które odgrywa bardzo dużą rolę w regulacji procesu apoptozy, poprzez wpływ na podział komórkowy, udział w transkrypcji genów bcl-2, bax oraz genów naprawiających uszkodzone nici DNA.

Przy uszkodzeniu DNA białko p53, dzięki zatrzymaniu komórki w fazie podziału G1, pozwala na naprawę uszkodzeń. Natomiast jeśli naprawa uszkodzonego DNA nie jest możliwa, białko p53 indukuje proces apoptozy poprzez nasilenie ekspresji białka proapoptotycznego Bax na błonie mitochondrialnej, jednocześnie blokując gen kodujący białko Bcl-2. Stwierdzono, że cisplatiną może indukować apoptozę również na drodze aktywacji JNK/SAPK (c-Jun N-końcowa kinaza/kinaza białkowa indukowana

stresem), co może być także wynikiem wzmożonej generacji reaktywnych form tlenu. Stwierdzono, że reaktywne formy tlenu indukują receptory powierzchniowe (APO-1/Fas) oraz ASK1 (*apoptosis signal-regulating kinase*), co w rezultacie prowadzi do aktywacji JNK/SAPK [4].

Reaktywne formy tlenu generowane podczas metabolizmu cisplatyny mogą również pośrednio wpływać na proces apoptozy, poprzez wywołanie podwójnych pęknięć DNA i fragmentacji DNA lub modyfikowaniu struktury białek, lipidów. Produkty peroksydacji lipidów, np. 4-HNE i MDA, również powodują modyfikację DNA. Proces ten może prowadzić do aktywacji poli(DNA-rybozo)transferazy i akumulacji białka p53, które indukuje apoptozę. Indukcja apoptozy jest pożądana w komórkach nowotworowych, natomiast w komórkach zdrowych prowadzi do licznych powikłań, m.in. do uszkodzenia mięśnia sercowego, nadciśnienia czy zawału, co limituje terapię cytostatykami [5].

W takich przypadkach stosuje się beta-bloker III generacji, m.in. karwedilol. Lek ten zajmuje szczególne miejsce w grupie leków beta-adrenolitycznych, w związku ze znaczną poprawą rokowań u pacjentów po zawale serca [4]. Coraz więcej badań wskazuje na jego wysoką skuteczność także w innych populacjach chorych, m.in. wykazano działanie ochronne karwedilolu na nerki u pacjentów leczonych cisplatyną [6]. Spośród innych beta-adrenolityków karwedilol wyróżnia brak niekorzystnego wpływu na gospodarkę węglowodanową i lipidową oraz właściwości kardioprotekcyjne [7].

Karwedilol jest szybko wchłaniany po podaniu doustnym, a czas półtrwania zazwyczaj waha się od 7 do 10 godzin. Karwedilol jest w znacznym stopniu metabolizowany w wątrobie do różnych metabolitów na drodze oksydacji (przez utlenianie w pierścieniu aromatycznym) i koniugacji (glukuronidacji). Główną drogą metaboliczną jest bezpośrednia glukuronidacja karwedilolu, ponieważ głównym metabolitem obecnym w surowicy i moczu jest glukuronian karwedilolu [8]. Natomiast na drodze tlenowej katalizowanej przez CYP2D6 powstaje 4'-hydroksykarwedilol i 5'-hydroksykarwedilol, które ze względu na grupę hydroksylową mogą wykazywać działanie antyoksydacyjne. Stosowany w leczeniu karwedilol jest mieszaniną racemiczną, w której izomer S(-) wykazuje neselektywne blokowanie receptorów β -adrenergicznych, natomiast izomery R(+) i S(-) blokują receptory α -adrenergiczne. Terapeutyczne działanie beta-blokerów polega na blokowaniu beta-adrenoreceptorów, zapobiegającemu przyłączeniu endogennego hormonu stresu adrenalinę lub noradrenalinę. Ponadto stwierdzono, że lek ten posiada silne właściwości antyoksydacyjne, co nie jest obserwowane w przypadku innych leków

z grupy beta-blokerów. Wykazano, że lek ten może usuwać reaktywne formy tlenu poprzez reakcje z anionorodnikiem ponadtlenkowym, rodnikiem hydroksylowym i nadtlenkiem wodoru [9]. Ponadto karwedilol wpływa także na parametry układu antyoksydacyjnego. Zaobserwowano, że karwedilol powoduje podwyższenie aktywności dysmutazy ponadtlenkowej u pacjentów po zawale serca [10]. Ponadto stwierdzono podwyższenie aktywności dysmutazy ponadtlenkowej, peroksydazy glutationowej i katalazy w erytrocytach u pacjentów z chorobą wieńcową [11].

Stwierdzono również, że lek ten chroni mitochondria przed oksydacyjnymi uszkodzeniami. Działanie antyoksydacyjne karwedilolu jest związane również ze zdolnością do chelatowania jonów metali oraz z zahamowaniem procesu peroksydacji lipidów u pacjentów z uszkodzeniem mięśnia sercowego [11]. Zaobserwowano także, że lek ten zmniejsza stężenie utlenionego LDL u pacjentów po ostrym zawale serca [7].

Sugeruje się, że z antyoksydacyjnymi właściwościami karwedilolu wiążą się inne unikatowe w grupie beta-blokerów właściwości, tj. korzystny wpływ na śródbłonek naczyń, działanie przeciwzakrzepowe i przeciwzapalne [12]. Działanie przeciwzakrzepowe karwedilolu jest związane ze zmniejszeniem stężenia białka C-reaktywnego u chorych z niewydolnością serca [13]. W badaniach *in vitro* na monocytach wykazano, że lek ten powoduje zmniejszenie produkcji TNF-alfa i czynnika tkankowego [14]. Przy czym efektu tego nie zaobserwowano w przypadku innych beta-adrenolityków. Powyższe wyniki potwierdzają, że zdolność karwedilolu do hamowania syntezy czynników prozapalnych i prozakrzepowych wynika z innych jego właściwości niż antagonizm w stosunku do receptorów adrenergicznych. W licznych badaniach na pacjentach z chorobami mięśnia sercowego wykazano, że karwedilol hamuje proces apoptozy indukowanej przez niedokrwienie mięśnia sercowego [15]. Stwierdzono, że u zwierząt leczonych tym lekiem znaczącej redukcji uległa ekspresja białka proapoptotycznego Fas. Natomiast ekspresja białka antyapoptotycznego Bcl-2 nie uległa zmianom, co wskazuje, że w procesie apoptozy indukowanej przez niedokrwienie bierze udział głównie białko Fas. Ponadto Yue i wsp. stwierdzili, że karwedilol może bezpośrednio hamować apoptozę indukowaną przez wolne rodniki w kardiomiocytach i/lub hamować wolnorodnikową indukcję SAPK [15].

W przypadku komórek nowotworowych wydaje się, że karwedilol może wykazywać działanie odmienne. Sugeruje się, że beta-blokery mogą hamować rozwój nowotworów poprzez zahamowanie proliferacji komórek nowotworu i wydzielania czynników wzrostu oraz poprzez indukcję apoptozy

komórek nowotworowych [16]. Karwedilol dzięki beta1- i beta2-adrenoreceptorom obecnym w wielu liniach komórek nowotworowych, np.: jajnika, piersi, jelita grubego, może przenikać do wnętrza komórek nowotworowych, a blokowanie adrenaliny i noradrenaliny zapobiega rozprzestrzenianiu się nowotworów [16]. Wysoki poziom tych hormonów znaleziono w komórkach raka piersi, co powoduje zwiększoną proliferację i przemieszczanie się tych komórek. Dane literaturowe wskazują, że karwedilol w stężeniu 10 uM powoduje uszkodzenia mitochondrium i hamuje proces proliferacji komórek glejaka [17]. Powyższe działanie wskazuje na posiadane przez karwedilol właściwości przeciwnowotworowych w stosunku do komórek C6 glejaka, które są bardzo odporne na chemioterapię. Karwedilol hamuje również proliferację komórek, takich jak: melanoma, cervix carcinoma i komórki raka piersi MDA-MB-361 [18]. Natomiast w badaniach na zwierzętach stwierdzono, że beta-blokery poprzez blokowanie receptorów betaadrenergicznych mogą hamować rozwój przerzutów u myszy [19]. Również badania na 466 pacjentkach wykazały, że beta-blokery zapobiegają rozprzestrzenianiu się raka u pacjentek z nowotworem piersi [20]. Efekt przeciwnowotworowy przypisuje się hamowaniu aktywności kinazy białkowej C (PKC) i cyklooksygenazy [20]. Ponadto dowiedziono, że karwedilol poprzez swoje działanie antyoksydacyjne hamuje aktywność metaloproteiny 2 i 9, czego nie obserwowano w przypadku innych beta-blokerów [21]. Wykazano również, że karwedilol stymuluje beta-arrestynę do połączenia z receptorem beta2, co prowadzi do zmniejszenia ich oddziaływania z białkiem G.

W związku ze zróżnicowanym wpływem karwedilolu na komórki zdrowe i nowotworowe, ocena wpływu karwedilolu na mechanizmy komórkowe prowadzące do procesu apoptozy wywołanej przez cisplatinę wymaga dalszych badań w tym zakresie. Znalezienie nowego zastosowania dla beta-blokera III generacji karwedilolu w chemioterapii pacjentek z rakiem piersi pozwoli na eliminację powikłań ze strony układu sercowo-naczyniowego.

Otrzymano: 2014.02.01 · Zaakceptowano: 2014.02.27

Piśmiennictwo

1. Silver D, Richardson A., Eklund A. et al. Efficacy of neoadjuvant cisplatin in triple-negative breast cancer. *J Clin Oncol* 2010, 28: 1145-1153.
2. Silici S., Ekmekcioglu O., Kanbur M., Deniz K.. The protective effect of royal jelly against cisplatin-induced renal oxidative stress in rats. 2010 Apr 6.
3. Valle J., Wasan H., Palmer D., Cunningham D., et al. Cisplatin plus Gemcitabine versus Gemcitabine for Biliary Tract Cancer. *NEJM* 2010, 362: 1273-1281.
4. Brozovic A., Osmak M. Activation of mitogen-activated protein kinases by cisplatin and their role in cisplatin-resistance. 2007, 251(1): 1-16.
5. Bashir H., Crom D, Metzger M., Jones D, Hudson M. Cisplatin-induced hypomagnesemia and cardiac dysrhythmia. 2007, 49(6): 867-9.
6. Rodrigues C., Rodrigues J., Martins N., Barbosa F., et al. Carvedilol protects against the renal mitochondrial toxicity induced by cisplatin in rats. *Mitochondrion* 2010, 10: 46-53.
7. Sharp R., Sirajuddin R., Sharief M. Impact of carvedilol on the serum lipid profile. *Ann. Pharmacother* 2008, 42: 564-571.
8. Takekuma Y., Takenaka T., Kiyokawa M. et al. Evaluation of effects of polymorphism for metabolic enzymes on pharmacokinetics of carvedilol by population pharmacokinetic analysis. *Biol. Pharm Bull* 2007, 30: 537-542.
9. Aruoma O. Peroxyl radical scavenging activity of the antihypertensive drug carvedilol. *Toxicology in vitro* 1996, 10: 625-629.
10. Kastratovic D, Vasilievic Z., Spasic M. et al. Carvedilol increases cooper-zinc superoxide dismutase activity in patients with acute myocardial infarction. *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol* 2007, 101: 138-142.
11. Kowalski J., Banach M., Barylski M. Carvedilol modifies antioxidant status of patients with stable angina. *Cell Mol. Biol. Lett.* 2008, 13: 230-239.
12. Kurum T., Tatli E., Yuksei M. effects of carvedilol on plasma levels of pro-inflammatory cytokines in patients with ischemic and nonischemic dilated cardiomyopathy. *Tex. Heart Inst. J.* 2007; 34: 52-59.
13. Nagatomo Y., Yoshikawa T., Kohno T., et al. Effects of beta-blocker therapy on high sensitivity C-reactive protein, oxidative stress and cardiac function in patient with congestive heart failure. *J. Card. Fail* 2007, 13: 230-239.
14. Yang S., Ho L., Lin Y., Cheng S. et al. Carvedilol, a new antioxidant beta-blocker, blocks in vitro human peripheral blood T cell activation by downregulating NF-kB activity. *Cardiovascular Res.* 2003, 59: 776-787.
15. Yue T., Ma X., Wang X. et al. Possible involvement of stress-activated protein kinase signaling pathway and Fas receptor expression in prevention of ischemia/reperfusion-induced cardiomyocyte apoptosis by carvedilol. *Circ Res.* 1998, 82: 166-174.
16. Benish M., Bartal I., Goldfarb Y., Levi B., Avraham R. Perioperative use of betablockers and COX-2 inhibitors may improve immune competence and reduce the risk of tumor metastasis. *Ann Surg Oncol* 2008, 15: 2042-2052.
17. Erguven M., Yazihan N., Aktas E. Carvedilol in glioma treatment alone and with imatinib in vitro. *Inf J Oncol* 2010, 36: 857-866.
18. Stanojkovic T., Zizak Z., Michalovic-Stanojevic N. et al. Inhibition of proliferation on some neoplastic cell lines-act of carvedilol and captopril. *J. Exp. Clin. Cancer Res.* 2005, 24: 387-395.
19. Sood A., Bhatti R., Kamat A. et al. Stress hormone-mediated invasion of ovarian cancer cells. *Clin. Cancer Res* 2006, 12: 369-375.
20. Powel D., Vose M., et al. Beta-blocker treatment is associated with a reduction tumour metastasis and an improvement in specific survival in patient with breast cancer. *European Breast Cancer Conference, Barcelona* 2010: 185.
21. Wu C., Leu H., Chen Y., Lin F., Chen J. Carvedilol, a pharmacological antioxidant, inhibits neointimal matrix metalloproteinase-2 and -9 in experimental atherosclerosis. *Free Radic Biol Med.* 2007, 43: 1508-15022.

Farmakopea amerykańska – *The US Pharmacopeia and National Formulary*

Wojciech T. Chyla

Adres do korespondencji: Wojciech T. Chyla, Al. Niepodległości 132/136 m. 30, 02-554 Warszawa, e-mail: chylawt@wp.pl

Jedną z najważniejszych współczesnych farmakopei jest amerykańska *The United States Pharmacopeia and National Formulary* (USP-NF [1]). Wynika to nie tylko z zalet samej farmakopei i ogromu zawartych w niej informacji, bowiem inne wiodące farmakopee są również niezwykle wyczerpujące, ale także z wartości amerykańskiego rynku farmaceutycznego i mocnej pozycji amerykańskich firm farmaceutycznych na arenie międzynarodowej. Każda firma, również zagraniczna, która chce zaistnieć na amerykańskim rynku farmaceutycznym podlega audytowi FDA obejmującemu sprawdzenie zgodności procedur z normą USP-NF.

Historia powstania i rozwoju USP-NF jest przykładem tego, jak z inicjatywy niewielkiej grupy osób może narodzić się wielka światowa organizacja. Farmakopea amerykańska powstała z inicjatywy środowiska lekarskiego, w którym samorzutnie ukonstytuowała się grupa inicjatywna i wystosowała zaproszenie do stowarzyszeń zawodowych działających w obszarze szeroko pojętej ochrony zdrowia, apelując o stworzenie kompendium substancji leczniczych. W pierwszym spotkaniu, które odbyło się w dniu 1 stycznia 1820 r. w gmachu Senatu USA, uczestniczyło 11 lekarzy reprezentujących zaproszone organizacje zawodowe. Podjęto wówczas decyzję szybkiej realizacji podjętej inicjatywy. Jeszcze w tym samym roku, 15 grudnia 1820 r. gotowe było pierwsze wydanie *The Pharmacopeia of the United States* (USP). Kompendium to zawierało nazwy i receptury 217 leków uznanych za skuteczne z medycznego punktu widzenia. Pierwsze wydanie USP było wielokrotnie aktualizowane, najpierw co 10 lat (1820–1940), potem co 5 lat (1942–2000), a od roku 2002 nowe wydanie USP wychodzi co rok; jakby tego było mało, najnowsze wydanie jest jeszcze dwukrotnie aktualizowane w ciągu roku.

USP jest jedyną na świecie farmakopeą, która wydawana jest przez organizację prywatną, a nie przez organ rządowy lub międzynarodowy. Pomimo iż USP nie jest dziełem organu państwowego,

American pharmacopeia – *The US Pharmacopeia and National Formulary*

This article presents the American pharmacopeia, *The US Pharmacopeia and National Formulary*, including history of its inception, and presents the modern organization, which issues this publication and other compendia in the field of pharmacology.

Keywords: Pharmacopoeias as topic (L01.178.682.192.836.749); History (K01.400).

© Farm Pol, 2014, 70(4): 179–182

uzyskała ona w 1848 r. status normy państwowej obowiązującej na całym terytorium USA; ów status prawny USP pozostaje aktualny do dziś. Stosowanie zapisów USP egzekwuje *Food and Drug Administration* (FDA) oraz inne amerykańskie agencje rządowe. Zapisy USP obowiązują wszystkie firmy farmaceutyczne działające na rynku amerykańskim; oznacza to, że firmy zagraniczne eksportujące swe produkty lub półprodukty do USA podlegają takim samym audytom FDA, jak rodzime firmy amerykańskie.

The US Pharmacopeia powstała w środowisku lekarskim. Niezależnie od tej inicjatywy, środowisko farmaceutów amerykańskich opracowało swe własne kompendia. W roku 1884 wyszło pierwsze wydanie *The New York and Brooklyn Formulary of Unoficinal Preparations*, a w cztery lata później *American Pharmaceutical Association* wydało kompendium leków zatytułowane *The National Formulary of Unoficinal Preparations*, w skrócie *National Formulary* (NF). Dzieło to uzyskało status normy państwowej egzekwowanej przez FDA i inne agencje rządowe USA w roku 1906. Tak więc przez kilkadziesiąt lat w USA obowiązywały dwie obowiązkowe normy o charakterze farmakopei.

Tematyka obu konkurencyjnych farmakopei, USP i NF, była praktycznie taka sama, a ich status prawny identyczny, potwierdzony ustawowo w 1938 r. W roku 1975 nastąpiła fuzja obu

organizacji (a dokładniej wrogi przejęcie, bowiem USP wykupiła NF) i powstała nowa organizacja, *US Pharmacopeial Convention (USP Convention)*, kontynuująca obie tradycje. Ze względu na rodzaj dzieła przygotowywanego przez *USP Convention* nosi ono oficjalną nazwę *The US Pharmacopeia and National Formulary*, w skrócie USP-NF, ale na ogół mówi się po prostu „USP”. USP-NF ma status amerykańskiej normy państwowej, a jej zapisy są honorowane w około 140 krajach.

Mówiąc o USP, mamy zwykle na myśli farmakopeę amerykańską w formie drukowanej lub elektronicznej. Trzeba jednak pamiętać, że USP to przede wszystkim wielka organizacja, *USP Convention*, która to dzieło przygotowuje. *USP Convention* jest organizacją prywatną, bardzo sprawnie zarządzaną pod względem merytorycznym i biznesowym.

USP Convention tworzy około 400 organizacji członkowskich reprezentowanych przez delegatów, którzy w drodze głosowania większościowego podejmują decyzje personalne oraz rezolucje merytoryczne o charakterze strategicznym. Członkami *USP Convention* są instytucje akademickie, instytuty badawcze, stowarzyszenia medyczne i farmaceutyczne, organizacje producentów i handlowców, przedstawiciele organów rządowych oraz organizacji pozarządowych, w tym organizacji konsumencjki. *USP Convention in gremio* dokonuje wyboru prezydenta tej organizacji (*President*), przewodniczącego Zarządu (*Chief Executive Officer, CEO*), skarbnika (*Treasurer*), członków Rady Nadzorczej (*Board of Trustees*), Rady Ekspertów (*Council of*

Experts) i Rady Konwencji (*Council of the Convention*). Rezolucje *USP Convention* wyznaczają ogólną politykę tej organizacji oraz akceptują lub korygują działalność jej wyspecjalizowanych organów, nie ingerując jednak w ich prace bieżące.

Propozycje obsady personalnej, projekty rezolucji i rekomendacje w sprawie ich przyjęcia przygotowuje Rada Konwencji (*Council of the Convention*). Jest to ciało o charakterze administracyjno-merytorycznym, którego członkowie mają wielki wpływ na pracę innych organów *USP Convention*, ponieważ rekomendacje personalne i projekty rezolucji są z reguły akceptowane.

Rada Nadzorcza (*Board of Trustees*) odpowiada za planowanie strategiczne i ogólny nadzór nad działaniem całej organizacji: czuwa nad prawidłowością formalną i merytoryczną prac *USP Convention* i jej wyspecjalizowanych organów, ocenia prawidłowość realizacji generalnej polityki tej organizacji, nadzoruje sprawy członkowskie i kontroluje finanse całej organizacji. Rada Nadzorcza składa się z 8 członków wybieranych na 5 lat, w tym po 2 przedstawicieli środowisk medycznych i farmaceutycznych, 3 przedstawicieli innych interesariuszy (producentów, handlowców, organizacji rządowych i pozarządowych) oraz 1 przedstawiciela interesu publicznego.

Radę Ekspertów (*Council of Experts*) tworzą przewodniczący Komitetów Ekspertckich (*Expert Committees*), wybierani przez *USP Convention* na 5-letnią kadencję. Przewodniczący sami dobierają sobie członków swych komitetów. *Expert*



T. R. Franson, President



R. Piervincenzi, CEO



S. de Mars, VP Legal



S. V. Srinivasan, VP Science



K. V. Surendra-Nath, I - VP India



B. Jayaraman, II - VP India



J. Hu, VP China



N. dos Santos, VP Brazil

Rycina 1. Kluczowi członkowie Zarządu USP

Committees odpowiadają za przygotowanie do publikacji poszczególnych rozdziałów USP-NF pod względem merytorycznym.

Ze względu na bardzo szeroki zakres odpowiedzialności Komitety Ekspertckie powołują grupy robocze (*Expert Panels*), których zadaniem jest zbadanie wskazanych zagadnień szczegółowych i przedstawienie rekomendacji w tych kwestiach. Zespoły te mogą mieć charakter stały (np. zespół ds. suplementów diety, zespół ds. składników żywności, zespół ds. leków roślinnych pochodzenia chińskiego, zespół ds. leków roślinnych pochodzenia indyjskiego) lub mogą być powoływane *ad hoc* celem zbadania jakiegoś aktualnego, wąskospecjalistycznego zagadnienia.

Bieżący zarząd wykonawczy USP sprawuje wieloosobowe ciało, w którym decydujący głos ma przewodniczący Zarządu (*Chief Executive Officer*, CEO) wspomagany przez wiceprezydenta do spraw prawnych, ponieważ kwestie prawne w USA (i nie tylko) mają kluczowe znaczenie dla wszystkich organizacji działających w sferze medycznej. W dniu 1 lutego 2014 r. na stanowisku CEO nastąpiła zmiana; dr R. Piervincenzi zastąpił dr R. L. Williamsa. Członków Zarządu USP w randze wiceprezydenta jest kilkunastu. Na **rycynie 1** pokazano tylko niektóre kluczowe postaci. Zauważmy silną reprezentację Indii, Chin i Brazylii; wynika to stąd, iż USP jest organizacją amerykańską o zasięgu międzynarodowym, która podjęła strategiczną decyzję rozszerzenia swej działalności w tych trzech krajach. Rozwój działalności USP w Indiach, Chinach i Brazylii jest nie tylko efektywny ekonomicznie, ale są to kraje, w których do dziś stosowane są leki medycyny naturalnej. Obecnie istnieją już możliwości techniczne wyodrębnienia z takich preparatów i zbadania wiarygodnymi metodami substancji aktywnych biologicznie, celem ich ewentualnego zastosowania w farmacji i medycynie zachodniej. Jest to bardzo obiecujący kierunek badań; USP wydała już pierwsze certyfikaty na preparaty tradycyjnej medycyny chińskiej. O dalszych kierunkach terytorialnej i biznesowej ekspansji *USP Convention* możemy tylko spekulować na podstawie faktu, iż USP wydawana jest nie tylko w języku angielskim, ale również po hiszpańsku (w Brazylii obowiązuje język portugalski) i po rosyjsku.

USP Convention ma charakter prawdziwie międzynarodowy: wśród 400 organizacji członkowskich znajdują się nie tylko organizacje amerykańskie, ale również zagraniczne; 800-osobowy personel stały i 900 ekspertów wspomagających USP swą wiedzą pochodzi z 30 krajów. Pierwszą stałą placówką zagraniczną USP było biuro w Bazylei (Szwajcaria), otwarte w 2005 r. W 2006 r. otworzono biuro i zespół laboratoriów w Hajdarabadzie (Indie); w 2007 r. powstał podobny kompleks

administracyjno-badawczy w Szanghaju (Chiny), a w 2008 r. w Sao Paulo (Brazylia). W tym samym roku centrala USP przeniosła się do nowej siedziby w Rockville, Maryland, w pobliżu Waszyngtonu. Główna siedziba USP znajduje się niemal dokładnie pośrodku między dwoma wielkimi federalnymi instytutami badawczymi: *National Institutes of Health* (NIH) i *National Institute of Standards and Technology* (NIST).

USP Convention jest wielką światową organizacją, która publikuje nie tylko USP-NF, ale całe spektrum kompendiów w dziedzinach związanych z farmacją. Oferuje także chemiczne materiały odniesienia, wykonuje usługi walidacji i weryfikacji, wydając odpowiednie certyfikaty, oraz prowadzi szkolenia na całym świecie. Jednym słowem, jest to fachowo zarządzana organizacja, której kierownictwo zna wartość efektu synergii i korzyści wynikające z dominującej pozycji na światowym rynku.

Do najważniejszych (płatnych) produktów *USP Convention* należą [2]:

- *The United States Pharmacopeia and National Formulary* (USP-NF), czyli farmakopea amerykańska w wydaniu oryginalnym i w przekładach na język hiszpański i rosyjski;
- *Pharmacopoeia of the People's Republic of China*, czyli farmakopea chińska w wersji anglojęzycznej;
- *Food Chemicals Codex* (FCC), czyli kompendium związków chemicznych występujących w produktach żywnościowych;
- *Dietary Supplements Compendium* (DSC), czyli kompendium suplementów diety;
- *USP on Compounding*, czyli kompendium składników i postaci leków dopuszczonych do sprzedaży w USA;
- *The USP Dictionary of United States Adopted Names and International Drug Names* (USAN), czyli kompendium amerykańskiego i międzynarodowego nazewnictwa związków chemicznych stosowanych w farmacji.

USP Convention udostępnia również katalog ok. 3100 chemicznych materiałów odniesienia (*USP Reference Standards*), oferowanych usług (*Verification Services*) i szkoleń (*Global Education and Training Catalog*). Niektóre dokumenty USP są dostępne bezpłatnie w formie elektronicznej, np. kompendium leków (*USP Medicines Compendium*), kompendium leków ziołowych (*Herbal Medicines Compendium*), poradnik etykietowania leków (*Prescription Container Labeling*), poradnik badania rozpuszczalności (*Dissolution Toolkit*), przewodnik w zakresie kolumn chromatograficznych (*Chromatographic Columns*), baza danych zagrożeń związanych z poszczególnymi substancjami (*Material Safety Data Sheets*) i baza danych zidentyfikowanych sposobów fałszowania artykułów żywnościowych

(*USP Food Fraud Database*). Wymianę informacji zapewniają fora dyskusyjne (*Pharmacopeial Forum*, *Food Chemicals Codex Forum* oraz *Newsletter and Information*), gdzie roztrząsane są spostrzeżenia i propozycje, zanim zostaną one wprowadzone do oficjalnych publikacji *USP Convention*.

Najważniejszą publikacją *USP Convention* jest oczywiście *The United States Pharmacopeia and National Formulary* (USP-NF). Główną część USP-NF stanowią monografie zawierające wyczerpujący opis substancji o znaczeniu medycznym; zapisy zawarte w tych monografiach są obligatoryjne. Monografie USP opisują substancje o znaczeniu leczniczym, a monografie NF koncentrują się na substancjach pomocniczych (*excipients*), takich jak wypełniacze, substancje wiążące, antyoksydanty, substancje smakowe, zapachowe, barwniki, itd. Niektóre substancje znajdują się w obu częściach USP-NF ze względu na ich różne zastosowania; np. monografia na temat sorbitolu znajduje się w NF, a roztwór sorbitolu opisany jest w USP. Monografie USP-NF zawierają pełny opis poszczególnych substancji, a w szczególności nazwę systematyczną i zwyczajową (handlową), wzór chemiczny sumaryczny i strukturalny lub inne jednoznaczne określenie danej substancji (w przypadku mieszanin pochodzenia naturalnego), właściwości fizyczne i chemiczne, metody identyfikacji instrumentalnej (przede wszystkim metody spektrograficzne i chromatograficzne), testy i próby na obecność danej substancji oraz jej typowych zanieczyszczeń, sposób przechowywania, odnośniki literaturowe i dane kontaktowe osoby odpowiedzialnej za informacje zamieszczone w danej monografii. Struktura i zawartość monografii USP-NF niewiele odbiega od monografii w innych wiodących farmakopeiach, np. w *European Pharmacopoeia* lub w *International Pharmacopoeia*.

Natomiast informacje ogólne o testach i badaniach (*Tests and Assays*) prowadzonych metodami chemicznymi, fizycznymi, biologicznymi i mikrobiologicznymi, wzorcach miar i chemicznych materiałach odniesienia oraz aparaturze badawczej stosowanej w tych procedurach są w USP-NF znacznie bardziej rozbudowane niż w innych farmakopeiach. Umieszczono je w sekcji *General Chapters on Tests and Assays*, a poszczególne rozdziały noszą numery poniżej <1000>. Rozdziały w ten sposób oznaczone są obligatoryjne (*mandatory*), tzn. procedury wewnętrzne zapisane w systemach jakości firm farmaceutycznych muszą być zgodne z wymogami podanymi w tych rozdziałach i podlegają audytowi FDA,

o ile dana firma chce być obecna na rynku amerykańskim.

Rozdziały oznaczone numerami między <1000> a <2000> (*General Information Chapters*) zawierają informacje ogólne o metodach pomiarowych, aparaturze i rodzajach substancji, które mają charakter wskazówek (*guidance*), i których przestrzeganie jest opcjonalne, tzn. zalecane, ale nieegzekwowane w sensie prawnym. W praktyce jednak wymogi wynikające z tych zapisów muszą być również spełnione, ponieważ kontrahenci (na całym świecie) z reguły żądają spełnienia nie tylko wymogów obligatoryjnych, ale również zaleceń USP-NF; w farmacji obowiązuje niepisana zasada spełniania wszelkich wymogów „z zapasem” i nikt nie chce z góry eliminować się z rynku amerykańskiego.

Rozdziały o numerach powyżej <2000> dotyczą suplementów diety i są nieobligatoryjne. Integralną częścią USP-NF są również rozdziały omawiające reagenty, rozpuszczalniki, wskaźniki chemiczne i tabele referencyjne (rozpuszczalność, izotopy, masy atomowe).

Noty Ogólne (*General Notices*) omawiają kwestie prawne, terminologię (włącznie ze stosowanymi skrótami), paczkowanie, oznakowanie i przechowywanie. Wymogi tam podane są obligatoryjne.

Rozbudowa farmakopei amerykańskiej na przestrzeni ostatniego stulecia wpisuje się logicznie we współczesną ideologię wzrostu korporacyjnego, co widać nie tylko w przypadku organizacji konkurujących ekonomicznie, ale i w innych dziedzinach aktywności społecznej [3]. Polityka ekspansji przeniknęła również do firm farmaceutycznych, instytutów badawczych i ośrodków medycznych, gdzie impulsem do zwiększania skali działalności są nie tylko kwestie efektywności kosztowej, ale również wzrost zasobów wiedzy i wynikająca stąd konieczność wąskiej specjalizacji. Chociaż ewolucja w tym kierunku wydaje się być trendem nieodwracalnym, to w pędzie do wzrostu i globalizacji nie wolno zgubić pierwiastka humanistycznego, który w naukach medycznych musi, tak jak dotychczas, odgrywać pierwszoplanową rolę.

Otrzymano: 2014.01.20 · Zaakceptowano: 2014.02.17

Piśmiennictwo

1. The United States Pharmacopeia and National Formulary, USP-36 and NF-31ed., Rockville, MD: US Pharmacopeial Convention, 2013.
2. US Pharmacopeial Convention website, 20 stycznia 2014.
3. Galbraith J. K.: The new industrial state, 3rd ed., New York: The New American Library, 1978.

Od algologii do biotechnologii – 85 lat działalności Katedry i Zakładu Botaniki Farmaceutycznej w Krakowie. Część I, 1930–1971

Halina Ekiert, Karolina Turcza*

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

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

Wstęp

W styczniu 2015 r. krakowska Katedra i Zakład Botaniki Farmaceutycznej (od 1993 r. jednostka Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego), jedna z najstarszych katedr botaniki farmaceutycznej w Polsce, będzie obchodzić ważny jubileusz, 85-lecie swojego istnienia.

Zbliżający się jubileusz stał się doskonałym bodźcem do głębszego poznania historii katedry, życiorysów naukowych jej kolejnych kierowników oraz realizowanej pod ich kierunkiem tematyki naukowo-badawczej.

Ostatnie historyczne opracowanie dziejów katedry, autorstwa prof. Ireny Turowskiej, kierownika katedry w latach 1951–1971, zostało opublikowane około 35 lat temu. Opracowanie to skupione jest jednak na charakterystyce działalności naukowo-badawczej katedry w okresie kierowania nią przez autorkę opracowania [1].

Zarys dziejów katedry przedstawiają też fragmenty specjalnego jubileuszowego opracowania opublikowanego w 2008 r. z okazji 225 lat nauczania farmacji na Uniwersytecie Jagiellońskim, pod red. prof. Zbigniewa Beli, przygotowanego przy dużym udziale aktualnego kierownika katedry, prof. Haliny Ekiert [2].

Pierwszy kierownik katedry, prof. Jadwiga Wołoszyńska, to światowej sławy algolog. Nazwisko pani profesor figuruje w licealnych podręcznikach z biologii wśród nazwisk zasłużonych botaników. Kolejni kierownicy katedry, prof. Irena Turowska, prof. Stanisław Kohlmünzer i prof. Jan Grzybek, to znani różnym pokoleniom farmaceutów

From algology to biotechnology: 85 years of the Chair and Department of Pharmaceutical Botany in Kraków. Part I, 1930–1971 · In January 2015, the Chair and Department of Pharmaceutical Botany in Kraków, (since 1993 year unit of Collegium Medicum of Jagiellonian University), will celebrate 85th anniversary of its establishment.

The first part of this article outlines the history of the chair, and briefly presents its successive heads and research programs realized under their direction.

The main part of this article portrays in detail scientific achievements of two first heads of chair: Prof. Jadwiga Wołoszyńska and Prof. Irena Turowska.

Within the space of 85 years the location and affiliation of the chair changed.

Successive heads of chair and their teams explored different scientific and research areas, from algology, pharmacobotany and herbiculture through phytochemistry and mycochemistry to biotechnology of plants and higher fungi.

Prof. Jadwiga Wołoszyńska (1882–1951) was an algologist of worldwide renown. She was engaged in research in the field of ecology, phytogeography and taxonomy of algae.

Prof. Irena Turowska (1900–1990) developed pharmacobotanic studies in the chair that were focused particularly on essential oil-bearing plant species. She supervised mapping of distribution pattern of important medicinal plant species in Poland and initiated screening studies of extracts from higher fungi (*Macromycetes*). Prof. Turowska is one of the greatest contributors to the development of herbiculture in Poland.

Keywords: Chair and Department of Pharmaceutical Botany in Kraków, outlines of the history, Jadwiga Wołoszyńska, algology, Irena Turowska, pharmacobotany, herbiculture, mycochemistry.

© Farm Pol, 2014, 70(4): 183–191

* Wkład obu autorów w powstanie pracy jest identyczny.

wykładowcy i autorzy skryptów lub/i podręczników z zakresu botaniki farmaceutycznej, farmakognozji i farmakobotaniki [2–5].

Prezentacja życiorysów naukowych tych wybitnych osobowości i przedstawienie ich najważniejszych osiągnięć naukowo-badawczych to ważna powinność i niewątpliwy zaszczyt.

W części I artykułu przedstawiono zarys dziejów Katedry i Zakładu Botaniki Farmaceutycznej w Krakowie, tematykę naukowo-badawczą realizowaną pod kierunkiem kolejnych kierowników oraz życiorysy naukowe dwóch pierwszych kierowników katedry, prof. Jadwigi Wołoszyńskiej i prof. Ireny Turowskiej.

Część II będzie poświęcona działalności naukowo-badawczej trzech kolejnych kierowników katedry: doc. Janiny Korty, prof. Stanisława Kohlmünzera i prof. Jana Grzybka.

W częściach III i IV zaplanowano prezentację współczesnej działalności naukowo-badawczej i dydaktycznej katedry.



Rycina 1. Pierwsza siedziba katedry przy ul. Skąleckiej 10 (aktualnie Szkoła Podstawowa nr 160 Zgromadzenia Sióstr Augustianek im. Św. Augustyna; autor zdjęcia: Halina Ekiert, Katedra i Zakład Botaniki Farmaceutycznej UJ CM)

Zarys dziejów krakowskiej Katedry i Zakładu Botaniki Farmaceutycznej

Krakowska Katedra i Zakład Botaniki Farmaceutycznej została powołana do życia w styczniu 1930 r. jako jednostka Studium Farmaceutycznego przy Wydziale Filozoficznym Uniwersytetu Jagiellońskiego. Inicjatorką utworzenia katedry była prof. Jadwiga Wołoszyńska (wówczas dr hab.). Pani profesor została równocześnie pierwszym kierownikiem katedry. Siedzibą katedry były pomieszczenia w budynku Zgromadzenia Sióstr Augustianek przy ul. Skąleckiej 10. Budynek ten był uprzednio wykorzystywany przez Akademię Górniczo-Hutniczą (**rycina 1**).

Po siedmiu latach funkcjonowania katedra została przeniesiona do nowej siedziby przy ul. Franciszkańskiej 1. Wcześniej użytkownikiem tych pomieszczeń było państwowe gimnazjum żeńskie (**rycina 2**) [1, 3–6].

W 1939 r., po wybuchu II wojny światowej, działalność Uniwersytetu Jagiellońskiego, w tym również Katedry i Zakładu Botaniki Farmaceutycznej, została zawieszona. W okresie okupacji hitlerowskiej prof. J. Wołoszyńska prowadziła naukową i dydaktyczną działalność konspiracyjną. Równocześnie pracowała w krakowskim Instytucie Bakteriologii prof. Odo Bujwida [6].

Po zakończeniu II wojny światowej w 1945 r. Uniwersytet Jagielloński wznowił swoją działalność. Katedra i Zakład Botaniki Farmaceutycznej została jednostką Wydziału Matematyczno-Przyrodniczego. Otrzymała też nową siedzibę przy ul. Krupniczej 16. W tym miejscu katedra funkcjonowała niemal przez całe półwiecze, do 1993 r. (**rycina 3**).

W trakcie II wojny światowej mienie katedry zostało rozgrabione. Zdobycie wyposażenia niezbędnego do wznowienia działalności naukowej i dydaktycznej trwało około dwóch lat. Uroczyste otwarcie i poświęcenie nowej siedziby katedry odbyło się w maju 1947 r. [3–5].

W 1950 r. w wyniku reorganizacji powstała Akademia Medyczna im. Mikołaja Kopernika w Krakowie. Katedra stała się jednostką Wydziału Farmaceutycznego tej uczelni. Funkcję kierownika katedry aż do 1951 r. pełniła prof. J. Wołoszyńska. Po jej śmierci kierownikiem katedry została prof. Irena Turowska (wówczas dr hab.). Funkcję tę pełniła przez 20 lat [2, 3].

W roku akademickim 1971/72 obowiązki kierownika katedry przejęła, zaledwie na kilka miesięcy (ze względu na zły stan zdrowia), doc. Janina Korta. Od 1 lutego 1972 r. kierownictwo katedry powierzono profesorowi (wówczas dr hab.) Stanisławowi Kohlmünzerowi. Profesor był kierownikiem katedry do 1989 r. [2, 4]. Kolejnym kierownikiem katedry został prof. Jan Grzybek



Rycina 2. Druga siedziba katedry przy ul. Franciszkańskiej 1 (aktualnie Uniwersytet Papieski Jana Pawła II). Z lewej strony widoczne fragmenty Kościoła Franciszkanów, z prawej strony, na dalszym planie, Pałac Arcybiskupów Krakowskich (autor zdjęcia: Halina Ekiert, Katedra i Zakład Botaniki Farmaceutycznej UJ CM)



Rycina 3. Pałacyk pod Orłem przy ul. Krupniczej 16 - trzecia siedziba katedry (aktualnie siedziba firmy Sii - lidera usług IT i inżynierii przemysłowej w Polsce oraz portalu Google Polska) (http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Krak%C3%B3w,_ul._Krupnicza_16._fot.01.jpg)

(wówczas dr hab.). Profesor równocześnie pełnił w latach 1987–1990 funkcję prodziekana, a w latach 1990–1996 dziekana Wydziału Farmaceutycznego [2, 5].

W maju 1993 r., w wyniku kolejnej reorganizacji, wydziały Akademii Medycznej, w tym Wydział Farmaceutyczny, stały się jednostkami Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego. We wrześniu 1993 r. większość katedr i zakładów Wydziału Farmaceutycznego, w tym Katedra i Zakład Botaniki Farmaceutycznej, pierwotnie rozproszonych w różnych miejscach na terenie Krakowa, uzyskała nową siedzibę w powstałym kompleksie budynków przy ul. Medycznej 9, w Krakowie-Prokocimiu (**rycina 4**) [7].

W 1996 r. nagle zmarł prof. J. Grzybek. Kierownictwo katedry powierzono ponownie prof. S. Kohlmünzerowi (wówczas emerytowanemu). Profesor kierował katedrą do 1999 r. Od 1 października 1999 r. do chwili obecnej obowiązki kierownika katedry pełni prof. Halina Ekiert [2, 4].



Rycina 4. Współczesna siedziba katedry w kompleksie budynków przy ul. Medycznej 9 w Krakowie-Prokocimiu (autor zdjęcia: Halina Ekiert, Katedra i Zakład Botaniki Farmaceutycznej UJ CM)

**Kierownicy krakowskiej Katedry
i Zakładu Botaniki Farmaceutycznej
i realizowana pod ich kierownictwem
tematyka naukowo-badawcza**

**Prof. dr hab. Jadwiga Wołoszyńska:
1930–1939, 1946–1951**

Główną problematyką naukowo-badawczą rozwijaną pod kierownictwem prof. J. Wołoszyńskiej były badania z zakresu algologii, dotyczące biogeografii, ekologii oraz taksonomii glonów. Pani profesor badała akweny zlokalizowane zarówno na terenie Polski (m.in. Bałtyk, Kujawy, Suwalszczyzna, Tatry), jak i Litwy oraz Ukrainy. Jako światowy ekspert badała i identyfikowała też skład glonów z akwenów Jawy, Sumatry oraz Afryki (Jezioro Wiktorija) [2-3, 8-12].

**Prof. dr hab. Irena Turowska:
1951–1971**

W tym okresie kierunek badań uległ zmianie na badania o charakterze farmakobotanicznym. Celem badań było poszukiwanie wśród krajowej flory gatunków roślin, które mogłyby dostarczyć cennych surowców dla przemysłu farmaceutycznego. Starano się także zgłębić wiedzę na temat roślin wykorzystywanych w medycynie ludowej, uzasadniając słusność ich stosowania. Przebadano ponad 70 gatunków roślin, koncentrując się szczególnie na przedstawicielach rodziny Wargowych – *Labiatae* (współcześnie Jasnotowate – *Lamiaceae*). Liczne prace poświęcono olejkom eterycznym i ich inhibitoryjnym działaniu na rozwój mikroorganizmów (współpraca z Zakładem Mikrobiologii Lekarskiej Akademii Medycznej w Krakowie). Opracowano także, na potrzeby Ministerialnej Komisji Rejonizacji ds. Zbioru Roślin Leczniczych, mapy występowania ważnych gatunków roślin leczniczych na terenie Polski. Podjęto również badania skreeningowe ekstraktów z grzybów wielkoowocnikowych (*Macromycetes*), szczególnie w kierunku ich działania antymitotycznego. Przebadano kilkadziesiąt gatunków grzybów na obecność związków aktywnych biologicznie (opublikowano dane dla 41 gatunków) [2-3, 13-15].

**Doc. dr hab. Janina Korta:
1971–1972**

Doc. J. Korta pełniła obowiązki kierownika katedry zaledwie przez 4 miesiące, od października 1971 r. do końca stycznia 1972 r. Obiektem szczególnego zainteresowania pani docent były gatunki roślin olejkowych. Zbadała ok. 20 gatunków roślin z rodzin *Lamiaceae* i *Apiaceae*. Prowadziła również prace eksperymentalne nad olejkami eterycznymi i budową anatomiczną *Rhododendron luteum* – azalii pontyjskiej (praca doktorska). Obiektem

badawczym w pracy habilitacyjnej pani docent był *Aegopodium podagraria* – podagrycznik pospolity, jako przedstawiciel roślin używanych w tradycyjnej medycynie ludowej, zasługujący na głębsze, profesjonalne badania naukowe [2, 4, 16-19].

**Prof. dr hab. Stanisław Kohlmünzer:
1972–1989, 1996–1999**

W okresie kierownictwa prof. S. Kohlmünzera prowadzono badania z zakresu fitochemii, dotyczące różnych grup związków chemicznych występujących w roślinach leczniczych. Rozwinięto i wyspecjalizowano się w nowej tematyce badawczej, dotyczącej polisacharydów występujących w grzybach wielkoowocnikowych. Prowadzono badania nad strukturą chemiczną polisacharydów oraz badano ich aktywność biologiczną. Zainicjowano badania z zakresu biotechnologii. Założono dwa oddzielne laboratoria biotechnologiczne. W jednym z nich zapoczątkowano prowadzenie kultur *in vitro* różnych gatunków roślin leczniczych, w drugim kultur *in vitro* grzybów wyższych (tzw. kultur mycelialnych). Celem badań biotechnologicznych było zaproponowanie kultur *in vitro* jako alternatywnego źródła pozyskiwania związków aktywnych biologicznie, m.in. kumaryn, polisacharydów, lektyn [2, 4, 20-28].

**Dr hab. Jan Grzybek, prof. UJ:
1990–1996**

Pod kierownictwem prof. J. Grzybka kontynuowano badania z zakresu fitochemii. Prowadzono badania dotyczące aktywności biologicznej polisacharydów grzybowych, skupione na wykazaniu ich właściwości immunotropowych i mitodepresyjnych. Wykorzystywano w tym celu testy fitobiologiczne i testy *in vitro* z liniami komórek nowotworowych. Prowadzono również badania nad skażeniem szaty roślinnej pierwiastkami toksycznymi (ołów, kadm, radioaktywne izotopy cezu). We współpracy z Zakładem Wirusologii Akademii Medycznej w Krakowie rozwinięto badania nad właściwościami przeciwwirusowymi ekstraktów z roślin kwiatowych [2, 5, 29-33].

**Prof. dr hab. Halina Ekiert:
od 1999 do chwili obecnej**

Od 1999 r. dominującym kierunkiem naukowo-badawczym katedry jest biotechnologia roślin z elementami fitochemii. Zakładane i prowadzone są kultury *in vitro* różnych gatunków roślin leczniczych w celu zaproponowania ich jako alternatywnego źródła ważnych terapeutycznie związków. Związki te można uzyskać w kulturach *in vitro* na drodze endogennej akumulacji (kwasy fenolowe, kumaryny, flawonoidy, lignany, glukozynolaty, kwas liponowy) lub na drodze biotransformacji

egzogennych substratów (m.in. biotransformacja hydrochinonu w arbutynę). Porównawczo prowadzone są badania fitochemiczne roślin rosnących *in vivo*. Równolegle rozwijane są prace dotyczące biotechnologii grzybów wyższych i mykochemii. Prace te skupione są głównie na analizie niehalucynogennych związków indolowych, kwasów fenolowych, steroli, kwasów tłuszczowych i polisacharydów [2, 5, 26].

Życiorysy naukowe dwóch pierwszych kierowników krakowskiej Katedry i Zakładu Botaniki Farmaceutycznej

Prof. dr hab. Jadwiga Wołoszyńska

Prof. dr hab. Jadwiga Wołoszyńska (rycina 5) urodziła się 5 kwietnia 1882 r. we wschodniogalicyskiej miejscowości Nadwórna, leżącej nad rzeką Bystrycą Czarną (dzisiaj Nadwórna na terenie Ukrainy), jako córka Włodzimierza i Józefy z Maśłowskich. W Nadwornej ukończyła prywatne gimnazjum klasyczne. Dalsze etapy jej edukacji związane były ze Lwowem. W 1903 r., we Lwowie, zdała maturę i rozpoczęła studia z nauk przyrodniczych na Wydziale Filozoficznym Uniwersytetu Lwowskiego im. Jana Kazimierza (wówczas Uniwersytet Franciszkański*). W 1910 r., jako pierwsza kobieta w historii Uniwersytetu Lwowskiego, ukończyła studia, uzyskując tytuł magistra botaniki na podstawie pracy pt: *Życie glonów w górnym biegu Prutu*. Od samego początku wykazywała zainteresowanie pracą naukowo-badawczą. Szczególnie interesowała się algologią. Badania prowadziła pod kierownictwem znanego polskiego botanika prof. Mariana Raciborskiego. W 1912 r. na Uniwersytecie Lwowskim obroniła pracę doktorską pt: *Zmienność i spis glonów planktonowych stawów polskich*, wykonaną w Instytucie Biologiczno-Botanicznym. Uzyskała stopień naukowy doktora filozofii. Promotorem pracy był prof. M. Raciborski. W latach 1912–1920 pracowała jako asystentka w Instytucie Biologiczno-Botanicznym Uniwersytetu Lwowskiego. Później przez rok była nauczycielką w państwowym seminarium żeńskim w Inowrocławiu. W 1921 r. rozpoczęła pracę w pierwszej polskiej stacji hydrobiologicznej na jeziorze Wigry, gdzie współpracowała z pionierem polskiej hydrobiologii i limnologii** prof. Alfredem Lityńskim. Trzy lata później przeniosła się do Krakowa, rozpoczynając pracę w Instytucie Botanicznym Uniwersytetu Jagiellońskiego, gdzie została asystentką prof. Władysława Szafera. Współpraca z prof. W. Szaferem i jego cenne wskazówki merytoryczne pomogły jej



Rycina 5. Pierwszy kierownik Katedry i Zakładu Botaniki Farmaceutycznej – prof. dr hab. Jadwiga Wołoszyńska (1882–1951). Zdjęcie pochodzące z archiwum Katedry i Zakładu Botaniki Farmaceutycznej UJ CM

przy sfinalizowaniu pracy habilitacyjnej pt: *Dinoflagellatae polskiego Bałtyku i błot nad Piaśnicą*. W 1930 r. uzyskała stopień naukowy doktora habilitowanego. W tym samym roku zaczęła również pełnić funkcję kierownika założonej Katedry i Zakładu Botaniki Farmaceutycznej Uniwersytetu Jagiellońskiego. W 1932 r. otrzymała tytuł naukowy profesora nadzwyczajnego, jako druga kobieta w historii Uniwersytetu Jagiellońskiego. Podczas przeprowadzonej 6 listopada 1939 r. niemieckiej akcji pacyfikacyjnej *Sonderaktion Krakau* uniknęła aresztowania. Pomimo zamknięcia Uniwersytetu Jagiellońskiego przez władze niemieckie, prof. J. Wołoszyńska dalej nauczwała i prowadziła badania w ramach powstałego wówczas Tajnego Uniwersytetu Jagiellońskiego. Po zakończeniu wojny powróciła na uniwersytet. W 1946 r. otrzymała tytuł profesora zwyczajnego, obejmując ponownie kierownictwo

* 7 sierpnia 1817 r., po kongresie wiedeńskim, cesarz austriacki Franciszek I podpisał powtórny akt fundacji Uniwersytetu Lwowskiego, zmieniając jego nazwę na Uniwersytet Franciszkański

** limnologia – nauka z zakresu hydrologii zajmująca się badaniem wód zbiorników śródlądowych

nad Katedrą i Zakładem Botaniki Farmaceutycznej. W 1950 r. katedrę wcielono do powstałej Akademii Medycznej w Krakowie.

Pani profesor była członkiem-korespondentem Wydziału Matematyczno-Przyrodniczego Polskiej Akademii Umiejętności w Krakowie. W czasie swojej kariery akademickiej należała też do licznych towarzystw naukowych, m.in. Towarzystwa Naukowego we Lwowie, Polskiego Towarzystwa Botanicznego, Towarzystwa Naukowego Warszawskiego oraz Towarzystwa Przyrodników im. Mikołaja Kopernika.

Pani profesor Jadwiga Wołoszyńska zmarła 30 sierpnia 1951 r. Została pochowana na Cmentarzu Rakowickim w Krakowie (**rycina 6**) [2-3, 8-12].

Prof. J. Wołoszyńska była światowej sławy algologiem, twórcą polskiej algologii. W swojej pierwszej publikacji z 1910 r. (wyniki pracy magisterskiej) zajęła się niezwykle, jak na tamten okres, nowatorskimi badaniami dotyczącymi rozmieszczenia glonów w mikrosiedliskach na dnie rzeki Prut w Karpatach Wschodnich. Badania te z biegiem czasu rozwinęła, badając jeziora Polski, Ukrainy, Litwy oraz Morze Bałtyckie. Wiele jej publikacji dotyczyło także glonów pochodzących z jezior tatrzańskich, m.in. z Toporowego Stawu Wyżniego, Toporowego Stawu Niżniego czy Stawu Smreczyńskiego. Temu zagadnieniu poświęciła cykl publikacji pt: *Głony stawów i młak tatrzańskich*, wydawanych w częściach w latach 1918-1939. Obiektem badań były

też akwenty spoza granic Europy, takie jak: jeziora Jawy, Sumatry i Afryki (Jezioro Wiktorii).

Badania prof. J. Wołoszyńskiej miały głównie charakter biogeograficzny i ekologiczny, ale przyczyniły się również do licznych odkryć z zakresu anatomii i konsekwentnie z taksonomii glonów. Badania w tym kierunku były kontynuowane przez innych botaników. W 1951 r. znany amerykański botanik Rufus Henney Thompson uznał, iż z badanego przez prof. Wołoszyńską rodzaju bruzdnicy *Gymnodinium* należy wydzielić nowy rodzaj, który został nazwany na jej cześć *Wołoszynskia*. W późniejszym okresie wyodrębniono również kilka innych rodzajów bruzdnic, m.in. rodzaj *Jadwigia*. Do ich klasyfikacji wykorzystano badania anatomiczne prof. Wołoszyńskiej dotyczące tarczki skorupki.

Prof. J. Wołoszyńska opisała w sumie ok. 170 nowych taksonów glonów, w tym 7 nowych rodzajów, 126 nowych gatunków i odmian glonów współczesnych oraz 45 nowych gatunków kopalnych. Taksony opisane przez prof. Wołoszyńską oznaczane są w klasyfikacji botanicznej skrótem *Wolosz.* Prof. J. Wołoszyńska jest autorką 61 publikacji, w tym 45 publikacji oryginalnych drukowanych w czasopiśmie naukowych polskich i zagranicznych. Prace w czasopiśmie zagranicznych są opublikowane, co znamienne, w języku niemieckim [1-3, 8-12].

Prof. dr hab. Irena Turowska

Prof. dr hab. Irena Turowska (**rycina 7**) urodziła się 30 listopada 1900 r. w Krakowie. Była córką Cypriana Turowskiego – lekarza i opiekuna chorych oraz Anny Kłopotowskiej – pisarki i poetki. Edukację rozpoczęła w prywatnej szkole podstawowej, następnie uczęszczała do liceum żeńskiego sióstr Urszulanek w Tarnowie. Egzamin maturalny zdała eksternistycznie 17 czerwca 1920 r. w Gimnazjum im. H. Kaplińskiej w Krakowie. Następnie rozpoczęła studia przyrodnicze na Wydziale Filozoficznym Uniwersytetu Jagiellońskiego. Tytuł magistra botaniki otrzymała w 1926 r. na podstawie pracy pt: *Biologia samożywnych bakterii*. Ponadto w 1925 r. uzyskała dyplom nauczycielski, zdając egzamin w Studium Pedagogicznym UJ. Umożliwiło to jej podjęcie pracy w charakterze nauczycielki w krakowskich i tarnowskich szkołach średnich. Równocześnie pod kierunkiem prof. Władysława Szafera prowadziła badania naukowe w Instytucie Botanicznym UJ, których efektem było napisanie przez nią pracy doktorskiej pt: *Badania nad warunkami życia bakterij żelazistych* (promotor prof. W. Szafer). Praca ta była podstawą uzyskania stopnia naukowego doktora filozofii na UJ w czerwcu 1930 r. Równocześnie dr Turowska otrzymała etat starszego asystenta w Katedrze i Zakładzie Botaniki Farmaceutycznej UJ kierowanej przez prof. J. Wołoszyńską. W tym samym roku wyjechała do



Rycina 6. Nagrobek Pani Prof. J. Wołoszyńskiej na Cmentarzu Rakowickim w Krakowie (<http://www.dziennikpolski24.pl/arttykul/3074776,groby-profesorow-uj-na-cmentarzu-rakowickim-uvwz,id,t.html>)

Genewy, gdzie w Instytucie Botaniki Uniwersytetu Genewskiego szkoliła się w zakresie farmakobotaniki i mikrobiologii pod opieką prof. Roberta Hipolita Chodata. W 1937 r. odbyła staż w Zielarskich Zakładach Doświadczalnych w Korneuburgu pod Wiedniem. Po powrocie przedmiotem jej dalszych badań aż do 1939 r. była problematyka związana z mikrobiologią wód siarczanych. Od 1939 r. zajęła się tematyką związaną ściśle z działalnością Katedry i Zakładu Botaniki Farmaceutycznej UJ dotyczącą roślin olejkowych. Badania te miały aspekt praktyczny i przyczyniły się do uniezależnienia Polski od importu bardzo drogich w tamtym okresie olejków eterycznych. W czasie okupacji hitlerowskiej prof. Turowska zajmowała się uprawą roślin leczniczych w Ogrodzie Roślin Leczniczych, będącym częścią Ogrodu Botanicznego UJ. Po zakończeniu wojny w 1945 r. powróciła na macierzystą uczelnię i wraz z prof. J. Wołoszyńską rozpoczęła prace związane z organizacją ponownej działalności Katedry i Zakładu Botaniki Farmaceutycznej w nowej siedzibie przy ul. Krupniczej 16. Sfinalizowała również kilkuletnie badania naukowe, składając pracę habilitacyjną pt: *Serdecznik pospolity odm. włosista Leonurus cardiaca L. var. villosus Benth.* i we wrześniu 1947 r. na jej podstawie uzyskała stopień doktora habilitowanego na Wydziale Filozoficznym UJ.

Po śmierci prof. J. Wołoszyńskiej w 1951 r. została powołana do pełnienia obowiązków kierownika Katedry i Zakładu Botaniki Farmaceutycznej, a od 1 września 1952 r. została jej kierownikiem. W tym czasie katedra była jednostką Akademii Medycznej im. Mikołaja Kopernika w Krakowie. W 1954 r. otrzymała tytuł naukowy profesora nadzwyczajnego, zaś osiem lat później została profesorem zwyczajnym.

Pani profesor pełniła funkcję wiceprezesa w Polskim Komitecie Zielarskim oraz funkcję redaktora miesięcznika „Przegląd Zielarski” i rocznika „Prace Komisji Nauk Farmaceutycznych PAN”, później przemianowanego na „Disertationes Pharmaceuticae”. Podczas prowadzonej przez siebie działalności naukowej należała do wielu towarzystw naukowych, m.in. Polskiego Towarzystwa Botanicznego, Polskiego Towarzystwa Przyrodników im. Mikołaja Kopernika, Amerykańskiego Towarzystwa Postępu Nauk (ASSS). Po przejściu na emeryturę w 1971 r. nie zaniechała działalności ani dydaktyczno-naukowej, ani wydawniczej.

Za wybitne osiągnięcia zawodowe została odznaczona m.in. Brązowym i Srebrnym Krzyżem Zasługi, Odznaką X-lecia, Krzyżem Kawalerskim Orderu Odrodzenia Polski, tytułem Przewodnika Pracy (jako członek Związku Zawodowego Pracowników Służby Zdrowia), Nagrodą I stopnia Ministra Zdrowia i Opieki Społecznej, Medalem im. Mikołaja



Rycina 7. Drugi kierownik Katedry i Zakładu Botaniki Farmaceutycznej – prof. dr hab. Irena Turowska (1900–1990). Zdjęcie pochodzące z archiwum Katedry i Zakładu Botaniki Farmaceutycznej UJ CM

Kopernika oraz Medalem Instytutu Przemysłu Zielarskiego w Poznaniu.

Zmarła po kilkutygodniowej chorobie 4 stycznia 1990 r. Zgodnie z ostatnią wolą została pochowana na cmentarzu komunalnym przy ul. Pasternik – Bronowice Wielkie w Krakowie (**rycina 8**) [2-3, 13-15].

Dorobek naukowy prof. Ireny Turowskiej obejmuje łącznie 210 publikacji. W okresie 20 lat, kiedy pełniła ona funkcję kierownika, dorobek katedry został wzbogacony m.in. o 128 prac doświadczalnych oraz 28 przeglądowych lub instruktażowych.

Tematyka prac naukowych prof. Ireny Turowskiej była bardzo rozległa i obejmowała takie zagadnienia, jak: wzbogacenie krajowego asortymentu gatunków roślin leczniczych, opracowywanie prostych metod wstępnej oceny wartości surowców leczniczych, poszukiwanie roślinnych substancji mitostatycznych i mitodepresyjnych, badania składu chemicznego grzybów wielkoowocnikowych.



Rycina 8. Nagrobek Pani Prof. I. Turowskiej na cmentarzu komunalnym przy ul. Pasternik w Krakowie-Bronowicach Wielkich (autor zdjęcia: Karolina Turcza, Katedra i Zakład Botaniki Farmaceutycznej UJ CM)

Prof. I. Turowska jest również autorką książek. Jednym z jej najważniejszych opracowań książkowych jest *Zarys zielarstwa. Problemy współczesne* (napisane wspólnie z J. Kozłowskim i L. Golczem). Pani profesor jest też autorką opracowań o charakterze historycznym: *Historia zielarstwa* oraz *Materiały do historii Katedr Botaniki Farmaceutycznej w Polsce*.

Prof. Turowska jest ponadto autorką skryptów przeznaczonych dla studentów farmacji: *Botanika Farmaceutyczna* (cztery wydania: 1953, 1955, 1956, 1958), *Rośliny nasienne* (trzy wydania: 1969, 1976, 1989), *Rośliny zarodnikowe* (dwa wydania: 1976, 1986), *Skorowidz fito-histo-chemiczny* (napisane wspólnie z prof. S. Kohlmünzerem i dr J. Węgiel). Wymienione skrypty polecane są do dnia dzisiejszego studentom wydziałów farmaceutycznych w Polsce [2-3, 13-15].

Podsumowanie

Na przestrzeni 85 lat krakowska Katedra i Zakład Botaniki Farmaceutycznej parokrotnie zmieniła swoją przynależność administracyjną i swoje siedziby. W latach 1930-1939 była jednostką Wydziału Filozoficznego UJ, w latach 1945-1950 jednostką Wydziału Matematyczno-Przyrodniczego UJ, od 1950 r. należała do Wydziału Farmaceutycznego powstałej Akademii Medycznej im. M. Kopernika w Krakowie. Począwszy od 1993 r. jest jednostką Wydziału Farmaceutycznego Collegium Medicum UJ.

Kolejni kierownicy katedry byli naukowcami wielkiego formatu. Działalność tych osób wpisuje

się nie tylko w lokalny – krakowski, lecz w ogólnopolski, a nawet w światowy dorobek naukowy.

Każdy z kierowników i ich zespoły realizowali odmienną, oryginalną tematykę naukowo-badawczą. W okresie 85 lat działalności katedry obserwujemy ewaluację od klasycznych badań botanicznych, dotyczących ekologii, biogeografii i taksonomii glonów, poprzez badania farmakobotaniczne, nowoczesną fitochemię i mykochemię, aż do nowatorskich badań z zakresu biotechnologii roślin i grzybów wyższych.

Aktualna działalność naukowo-badawcza katedry reprezentuje nowoczesną botanikę eksperymentalną, w której dominują badania z zakresu biotechnologii roślin. Szeroko rozwijane są też badania dotyczące mykochemii i biotechnologii grzybów wyższych.

W okresie 21 lat kierowania katedrą przez prof. J. Wołoszyńską (1930-1951) – pierwszego kierownika, dominowały prace naukowo-badawcze z zakresu algologii. Ich wyniki stanowiły ogromny wkład w ogólnoswiatowy postęp w rozwoju biogeografii i taksonomii glonów.

W okresie kolejnych 20 lat kierowania katedrą przez prof. I. Turowską (1951-1971) rozwinęły się badania naukowe o innym charakterze, dotyczące właściwości biologicznych roślin leczniczych, szczególnie gatunków dostarczających olejków eterycznych. Opracowywano też mapy rozmieszczenia ważnych gatunków roślin leczniczych. Prace te stanowiły ogromny wkład w rozwój zielarstwa w Polsce. Ponadto zainicjowane zostały pierwsze badania o charakterze mykochemicznym, dotyczące właściwości leczniczych ekstraktów z grzybów wielkoowocnikowych (*Macromycetes*).

Otrzymano: 2014.02.08 · Zaakceptowano: 2014.03.03

Piśmiennictwo

1. Turowska I.: Działalność naukowa i dydaktyczna Katedry i Zakładu Botaniki Farmaceutycznej w Krakowie, Kraków: Akademia Medyczna. 1980.
2. Jaworska K.: Historia katedr, zakładów, pracowników Wydziału Farmaceutycznego UJ CM, Katedra Botaniki Farmaceutycznej, [w]: Bela Z.: 225 lat Farmacji na Uniwersytecie Jagiellońskim, Wyd. I, Kraków: Muzeum Farmacji UJ CM. 2008: 361-371.
3. Skorut J.: Zarys historii krakowskiej Katedry Botaniki Farmaceutycznej. Część I, Praca magisterska. Kraków 2008.
4. Rembiasz U.: Zarys historii krakowskiej Katedry Botaniki Farmaceutycznej. Część II, Praca magisterska. Kraków 2009.
5. Stępień M.: Zarys historii krakowskiej Katedry Botaniki Farmaceutycznej. Część III, Praca magisterska. Kraków 2010.
6. Bilek M.: Historia Oddziału Farmaceutycznego Uniwersytetu Jagiellońskiego (1920-1947), [w]: Bela Z.: 225 lat Farmacji na Uniwersytecie Jagiellońskim, Wyd. I, Kraków: Muzeum Farmacji UJ CM. 2008: 230-272.
7. Urbanik M.: Historia Wydziału Farmaceutycznego Uniwersytetu Jagiellońskiego (1947-2008), [w]: Bela Z.: 225 lat Farmacji na Uniwersytecie Jagiellońskim, Wyd. I, Kraków: Muzeum Farmacji UJ CM. 2008, 315-328.
8. Hryniewicz B.: Wspomnienia pośmiertne: Jadwiga Wołoszyńska (1882-1951). Rocznik Tow. Nauk. Warsz. 1951, 44: 165-167.

9. Hryniewiecki B.: Uzupelnienie do zyciorysu prof. dr hab. Jadwigi Wołoszyńskiej. *Acta Soc. Bot. Pol.* 1953, 2: 457.
10. Feliksiak S.: Jadwiga Wołoszyńska, [w]: Feliksiak S.: Słownik biologów polskich, Warszawa: Państwowe Wydawnictwo Naukowe. 1987: 588–589.
11. Kohlmünzer S.: Jadwiga Wołoszyńska (1882–1951), [w]: Pawłowski M.: Złota Księga Wydziału Farmaceutycznego, Kraków: Księgarnia akademicka. 2000: 89–90.
12. Simińska J.: Polscy badacze okrzemek. *Wiad. Bot.* 2007, 51: 27–43.
13. Gawłowska J.: Prof. dr hab. Irena Turowska (1900–1990). *Chrońmy Przyrodę Ojczystą* 1990, 6: 59–62.
14. Grzybek J.: Rozstania – prof. dr hab. Irena Turowska (30.XI.1900–4.I.1990). *Wiad. Bot.* 1990, 34: 21–22.
15. Kohlmünzer S.: Irena Turowska (1937–1996), [w]: Pawłowski M.: Złota Księga Wydziału Farmaceutycznego, Kraków: Księgarnia akademicka. 2000, 114–118.
16. Turowska I.: Doc. dr hab. Janina Korta. *Farmacja Pol.* 1981, 4: 257–258.
17. Węgiel J.: Janina Korta (1908–1980), [w]: Walecki W.: Uniwersytet Jagielloński. Złota Księga. Suplement, Kraków: Księgarnia akademicka. 2004: 158–159.
18. Köhler P.: Janina Korta. *Wiad. Bot.* 2004, 48: 103–108.
19. Mirek Z.: Janina Korta (1908–1980), [w]: Mirek Z.: Botanicy na Cmentarzu Rakowickim, Kraków: Inst. Botaniki PAN. 2010: 73–75.
20. Kisiel W.: Professor Stanisław Kohlmünzer Ph.D. *Honoris Causa* (1919–2001). *Pol. J. Pharmacol.* 2001, 53: 555–556.
21. Ekiert H., Kisiel W.: Pożegnania – prof. dr hab. Stanisław Kohlmünzer. *Farmacja Pol.* 2002, 58: 140–142.
22. Końska G., Węgiel J., Muszyńska B., Sulkowska-Ziaja K.: Professor Stanisław Kohlmünzer (1919–2001). Scientific activities of mycologist and pharmacist. *Acta Mycologica* 2003, 38: 173–180.
23. 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.
24. Kisiel W., Ekiert H.: Stanisław Kohlmünzer (1919–2001), [w]: Walecki W.: Uniwersytet Jagielloński. Złota Księga. Suplement, Kraków: Księgarnia akademicka. 2004, 151–155.
25. Mazur M.: Stanisław Kohlmünzer. *Zwierciadło Medycyny* 2005, 4: 3–5.
26. Ekiert H., Profesor Stanisław Kohlmünzer (1919–2001). W piątą rocznicę śmierci, *Alma Mater.* 2006, 86: 52–54.
27. Uszyńska-Nowicka U.: Pamięci Prof. Stanisława Kohlmünzera. *Medycyna i Zdrowie* 2008, 2: 2–3.
28. Mirek Z., Stanisław Kohlmünzer (1919–2001), [w]: Mirek Z.: Botanicy na Cmentarzu Rakowickim, Kraków: Inst. Botaniki PAN. 2010, 68–69.
29. Kubiak Z.: Doc. dr hab. Jan Grzybek. *Farmacja Pol.* 1985, 6: 351–353.
30. Kohlmünzer S.: Profesor dr hab. Jan Grzybek. *Wiad. Zielarskie* 1996, 10: 23.
31. Kohlmünzer S.: Profesor dr hab. Jan Grzybek (1937–1966). *Acta Univ. Jagiell.* 1996, 11–12: 22–23.
32. Kohlmünzer S.: Pamięci profesora Jana Grzybka. *Alma Mater* 1996/97, 3: 11–12.
33. Kohlmünzer S.: Jan Grzybek (1937–1966), [w]: Pawłowski M.: Złota Księga Wydziału Farmaceutycznego, Kraków: Księgarnia akademicka. 2000: 168–170.
34. http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Krak%C3%B3w,_ul._Krupnicza_16._fot.01.jpg (stan 18.02.2014) – ryc. 3.
35. <http://www.dziennikpolski24.pl/artukul/3074776,groby-profesorow-uj-na-cmentarzu-rakowickim-uvwz,id,t.html> (stan 18.02.2014) – ryc. 6.

Proszek od kataru „z gołąbkim” (Jan Czochralski BION)

Małgorzata Sznitowska¹, Mirosława Krauze-Baranowska², Roman Kaliszan³, Janusz Limon⁴

¹ Katedra i Zakład Farmacji Stosowanej, Gdański Uniwersytet Medyczny

² Katedra i Zakład Farmakognozji, Gdański Uniwersytet Medyczny

³ Katedra i Zakład Biofarmacji i Farmakodynamiki, Gdański Uniwersytet Medyczny

⁴ Katedra i Zakład Biologii i Genetyki, Gdański Uniwersytet Medyczny

Adres do korespondencji: Małgorzata Sznitowska, Katedra i Zakład Farmacji Stosowanej, Wydział Farmaceutyczny, Gdański Uniwersytet Medyczny, al. Hallera 107, 80-416 Gdańsk, e-mail: msnito@gumed.edu.pl

Miniony 2013 rok został przez Sejm Rzeczypospolitej Polskiej ogłoszony Rokiem Jana Czochralskiego, chemika i metaloznawcy (patrz artykuł dr. J. Majewskiego w nr 7/2013 „Farmacji Polskiej”). Dzięki licznym akcjom promującym tę zapomnianą postać odkryliśmy, że to genialny wynalazca, twórca podstaw współczesnej technologii mikroprocesorowej, której początku należy szukać w opracowanej przez Profesora metodzie otrzymywania monokryształów, zastosowanej później do

produkcji monokryształów krzemu, podstawowego składnika nowoczesnych elementów elektronicznych. „Światowej sławy uczony”, „jeden z najwybitniejszych polskich uczonych”, „ojciec światowej elektroniki”, „wielki nieznan” – to najczęściej pojawiające się określenia tej osoby. Dla farmacji jest to postać ważna, ponieważ prof. J. Czochralski, chociaż nie studiował farmacji, to przed studiami chemicznymi (najprawdopodobniej je podjął, lecz nie ukończył) praktykował w aptekach w Kcyni, Berlinie i być może w Krotoszynie.

Po II wojnie światowej prof. J. Czochralski zmuszony był do porzucenia drogi badacza w dziedzinie metalurgii. Powrócił do rodzinnej Kcyni i 1 kwietnia 1946 r. założył Zakłady Chemiczne BION. Produkowane tam były wyroby kosmetyczne i drogerijne, m.in. pasta do butów, sól peklująca oraz płyn do trwałej ondulacji. Receptury wielu z tych specyfików tworzył samodzielnie. Nazwisko Profesora nie było ujawniane jako właściciela firmy, prawdopodobnie ze względów politycznych, i Spółkę reprezentował dr inż. Mieczysław Wojciechowski (chemik i zięć Profesora).

Wśród wyrobów firmy BION niezwykle popularny był „proszek od kataru z gołąbkim”. Proszek miał być aplikowany jak tabaka, wciągany głęboko do nosa 3–6 razy dziennie, i był niezwykle skuteczny w walce z katarą. Opakowaniem każdej dozy (aplikowanej w dawce „wielkości pół ziarna grochu”) były składane papierowe saszetki – zawierają po 370 mg proszku.

Trudno było znaleźć dokładniejsze informacje na temat tego preparatu, ale właśnie w 2013 r. dotarła do nas receptura przekazana przez rodzinę Profesora z USA. Skład jakościowy został



Rycina 1. Pudełka (45×27×10 mm) z proszkiem na katar firmy BION zawierające po dwa opakowania z proszkiem. Na niewidocznych bocznych ściankach napisano: „zażywać tylko do nosa” i „Zgłoszenie patentowe N°” (numeru nie podano). W pudełku jest ulotka na brązowym cienkim papierze (format A4) wydrukowana w listopadzie 1946 r. w liczbie 20 tys. egzemplarzy. Zdjęcie – P. Tomaszewski

Tabela. Skład „proszku Czochralskiego” i działanie składników

Skrót wg przepisu	Składnik	Nazwa polska/chemiczna	Komentarz
r. pyret.	radix pyrethri	korzeń złocienia <i>Pyrethrum officinarum</i>	surowiec olejkowy, zawierający żywice, alkaloidy; sproszkowany korzeń stosowany w formie tabaki jako zwiększający wydzielanie śluzu przez błonę śluzową nosa, w leczeniu stanów zapalnych (w katarze)
rh. asari	rhizoma asari <i>Asarum europaeum</i>	kłącze kopytnika	<i>aromaticum</i> , surowiec olejkowy; surowiec uznany za kancerogenny (azarony – skł. olejku, obecnie wycofany z lecznictwa); działa bakteriostatycznie, zwiększa wydzielanie śluzu, rozszerza naczynia krwionośne
c. cascari.	cortex cascariillae <i>Croton eleuteria</i>	kora kroczenia korodajnego (krotonu), kora kaskaryli	<i>amarum-aromaticum</i> surowiec aromatyczno-gorzki; zwiększa wydzielanie śluzu; olejek eteryczny zawierający eugenol, piny, alkohole terpenowe – działa przeciwdrobnoustrojowo, przeciwwirusowe
h. melil.	herba meliloti <i>Melilotus officinalis</i>	ziele nostrzyka żółtego	surowiec kumarynowy (kumaryna, dikumarol), zawiera również alantoinę, garbniki oraz flawonoidy; zmniejsza krzepliwość krwi – poprawia przepływ krwi przez m.in. naczynia włosowate, działa przeciwzapalnie, przeciwobrzękowo; obecna alantoina łagodzi stan zapalny błony śluzowej i przyspiesza proces jej regeneracji
fl. stoech.	flos stoechados <i>Helichrysum arenarium</i>	kwiat kocanki piaskowej	kompleks flawonoidów (pochodne chalkonów, flawanonów, flawonoli i flawonów) działa uszczelniająco na naczynia włosowate, zwiększa elastyczność naczyń; działa antyoksydacyjnie i przeciwzapalnie
s. toncoamyl.	semen Tonco <i>Dipteryx odorata</i>	nasiona sproszkowane (bogate w skrobię = <i>amylum</i>)	zawiera kumarynę, związek hepatotoksyczny o działaniu przeciwobrzękowym na błonę śluzową i uspokajającym
ac. spir.	acidum spiricum	kwasy salicylowy	działa antyseptycznie, efekt drażniący błonę śluzową
ac. gallotan.	acidum gallotannicum (tannicum)	kwasy taninowy	surowiec garbnikowy; działa ściągająco (<i>adstringens</i>) na błonę śluzową oraz przeciwdrobnoustrojowo i przeciwzapalnie
nat. sozojodol.	natrium sozojodoli	sól sodowa kwasu di-jodo-p-fenylosulfonowego	działa antyseptycznie
f. eucalypti	folium eucalypti	liść eukaliptusa	surowiec olejkowy; olejek eteryczny o działaniu antyseptycznym; główny składnik – eukaliptol działa przeciwbakteryjnie, przeciwwirusowo, zwiększa wydzielanie śluzu
sal. ems fact. pulv.	salis ems factitium pulver	sól emska (NaHCO_3 , NaBr , Na_3PO_4 , NaCl , Na_2SO_4 , K_2SO_4)	działa nawilżająco, zmniejsza lepkość wydzieliny

skrótowo zapisany na pudełku (**rycina 1**), jak podano w **tabeli** (druga kolumna). Odszyfrowanie składników nie było zbyt trudne, ale najistotniejszą stała się analiza działania dobranych, być może przez samego Profesora, składników, gdyż zasadność ich doboru musi budzić uznanie. Kompozycja jest interesująca, jak najbardziej celowa, niebudząca wątpliwości, że proszek mógł przynosić ulgę.

Komentarz na temat działania poszczególnych składników podaliśmy w tabeli. W podsumowaniu należy stwierdzić, że był to preparat o szerokim zakresie działania w obrębie błony śluzowej nosa: zwiększający wydzielanie śluzu (stymuluje procesy samooczyszczania), przeciwzapalny, przeciwdrobnoustrojowy (przeciwbakteryjny, przeciwwirusowy – związki odpowiedzialne to składniki olejków eterycznych, garbniki), regenerujący błonę śluzową (alantoina, poprawa ukrwienia przez flawonoidy i kumaryny), przeciwobrzękowy (kumaryny, flawonoidy), przywracający odpowiednie nawilżenie i ułatwiający usuwanie wydzieliny (sól emska) oraz lekko uspokajający (kumaryna).

Niezwykle ciekawa jest lektura ulotki (**rycina 2**). Można w niej odnaleźć informacje, które dziś zakwalifikowalibyśmy jako służące opiece farmaceutycznej (np. wyjaśnienie istoty kataru, doradzanie włączenia innych leków podczas kuracji).

Wielka szkoda, że preparat nie nadaje się do ponownego wprowadzenia do obrotu, ze względu na obecność składników, które we współczesnych badaniach naukowych wykazały działanie kancerogenne i uszkodzające wątrobę. Jednocześnie można byłoby zastanowić się nad wysoką skutecznością mieszanki, w której każdy składnik w jednorazowej dawce aplikowanego proszku występować musiał w ilościach nawet mniej niż miligramowych. A jeszcze w mniejszej ilości przenikały do błony śluzowej poszczególne substancje aktywne. Obecnie, przy konieczności wykazania celowości łączenia składników, taki niezwykle złożony preparat nie mógłby być wprowadzony do lecznictwa – nawet standaryzacja pod względem obecności substancji aktywnych byłaby trudna.

Na koniec jeszcze pomysł na „farmaceutyczne” śledztwo... Metoda Czochralskiego tworzenia

STANDARD

ZAKŁADY CHEMICZNE „BION”

DR. INŻ. M. WOJCIECHOWSKI SKA
KCYNIA

ADRES TELEGR.: „BION” KCYNIA — TEL.: KCYNIA 66 — Konto K. K. O. Kcyzja NR 23



Proszek od kataru z Gołąbkem

(Antirhiniticum, Therapeuticum & Prophylacticum)

Zażywać tylko do nosa

Ogólne uwagi:

KATAR jest stosunkowo najczęstszym schorzeniem, które jakkolwiek zwykle pozostaje bez poważniejszych następstw, może w pewnych wypadkach prowadzić do poważnych schorzeń jamy nosowo-gardłowej i górnych dróg oddechowych.

Szczególnie groźnym jest, przy zaniedbaniu tej tak pozornie drobnej dolegliwości, przeniesienie się procesów chorobowych na błonę śluzową zatok szczękowych i czołowych, które może uczynić niezbędnym już teraz zabieg chirurgiczny. Wreszcie wskutek połączenia t. zw. trąbką Eustachiusza jamy nosowo-gardłowej z narządem słuchu, schorzenia te mają poważne znaczenie dla czynności narządów słuchowych.

ZANIEDBANIE więc, nawet lekkich nieżytów w błony śluzowej nosa, stwarza dyspozycję do szeregu chorób nie tylko dróg oddechowych ale i płuc. Być może przyczynia się do tego, że oddychanie ustami nie zapewnia dostatecznego ogrzania i oczyszczenia powietrza dla płuc (w warunkach prawidłowych przy oddychaniu nosowym, powietrze zostaje ogrzane o 1/3 odstępu od temperatury ciała, a przez nabłonk migawkowy tej części dróg oddechowych oczyszczony z blisko 80% cząsteczek pyłu i kurzu).

BAGATELIZOWANIE zatem kataru nawet najłagodniejszego otwiera naściele wrota wszelkim drobnoustrojom chorobotwórczym. Leczenie kataru jak dotąd pozostawało nieriał bez skutku może prostośmiało, że nie doceniając jego znaczenia, poświęcono mu zbyt mało uwagi.

NASZ NOWY ŚRODEK:

Po dłuższych i żmudnych doświadczeniach udało nam się znaleźć taki środek, który usuwa nie tylko wszystkie subiektywne dolegliwości, ale i powoduje natychmiastową poprawę stanu choroby

Jak dotąd istnieją tylko mała ilość środków przeciwdziałających obrzękowi gruczołów nosowych; kilka najsilniejszych: mentol, amoniak, kokaina i laroceina, wykazują wprawdzie skutek natychmiastowy, jednakże czasowo ograniczony, przelotny, tak że nie można im przyznać znamienitych cech terapeutycznych.

TERAPEUTYCZNA JEGO PRZEWAGA:

Nasz środek działa natomiast dopiero po upływie 10—15 minut odoszczędzając jednakże skutek trwały. Na tym polega właśnie jego terapeutyczna przewaga. W związku zaś z innymi jego leczniczymi właściwościami, wysuwa się on na czołowe miejsce z spośród wszystkich znanych środków przeciwkatarowych w pełnym słowa znaczeniu.

WSKAZANIA:

Ostry i przewlekły katar nosowy (Rhinitis nervosa acut. & chronic) odnie nerwowo-naczyniowy (Rhinitis vasomotoria), Catarrhus aestivus, wywołany pyłem sian.

DZIAŁANIE:

Powoduje bezzwłoczne oczyszczenie noszdrzy, ułatwiając oddychanie, zmniejsza nadmierny wysięk, usuwa obrzęk i zaczerwienienie nosa, utrwala giętkość i elastyczność błon śluzowych, usuwa ich rozmiękłość, przynosi prawie natychmiastową ulgę, wpływając tym samym korzystnie na stan samopoczucia.

P. S. Z grona naszych klientów dowiadujemy się, że środek nasz przynosił ma wydatną ulgę przy dychawicy i astmacyjnych niedomaganiach związanych z nieżytem błon śluzowych. Wadomym jest, że katar może być też bodźcem refleksyjnym tych schorzeń. Wiadomości o dalszych spostrzeżeniach przyjmować będziemy z zainteresowaniem.

Sposób użycia:

Natychmiast po ukazaniu się pierwszych objawów kataru zażywać do nosa jak tabakę — do każdego nozdra osobno — wciągając głęboko 3—8 razy dziennie, dawkę wielkości pół ziarnka grochu. Dla dzieci pół dawki.

Powtarzać tak długo, aż skłonność do sączenia wydzielin zupełnie ustanie.

(W przypadkach więcej złożliwych, związanych z gwałtownym bólem głowy, za zgodą lekarza użyć 1 tabletkę Pyramidonu 0,3 gr., popić szklanką gorącej herbaty ewtl. powtórzyć po upływie pół—1 godziny. Przy gorączkowaniu 1 tabl. Aspiryny 0,5 gr. na noc).

Przy szumie w uszach, przytępiłym słuchu, bólu zatok szczękowych lub czołowych i sączeniu zgrubiałych — zielonkawych wydzielin — mianowicie z jednego nozdra, konsultacja lekarska bezwzględnie wskazana.

Przy słowczeniu się do powyższego przepisu katar zwykły winien być w ciągu kilku godzin zażegnany, względnie już zupełnie wyleczony.

Prawdziwość i skuteczność naszego wyrobu gwarantuje „Gołąbek w trójkącie”

Środek namiastkowy i zastępczy przyjmować nie należy!

D.T.P. 258 (L.47) — F 31704

Rycina 2. Dwustronna ulotka „Proszku od kataru z gołąbkem” z lutego 1947 r. (nakład 350 egz.). Pierwsza wersja ulotki, drukowana w listopadzie 1946 r. (20 tys. egz.), jest jednostronna i nie zawiera tekstu z akapitu zaczynającego się od „P.S.”. Zdjęcie – P. Tomaszewski

monokryształów polega na „wyciąganiu” kryształów metali. Powstała rzekomo przez pomyłkowe zanurzenie przez badacza pióra w naczyniu ze stopioną cyną zamiast w kałamarzu. Można przyjąć założenie, że Jan Czochralski, jako genialny eksperymentator i obserwator, inteligentnie wykorzystał swoją wiedzę i umiejętności doświadczalne farmaceuty w badaniach krystalograficznych i metalurgicznych. Otóż, pracując w aptece, musiał J. Czochralski rutynowo badać podstawowy składnik leków – wazelinę. Test odróżniający dobre gatunki wazeliny (czyli takie, które zawierają głównie wyższe węglowodory o prostym łańcuchu) od gorszych polegał na tym, że dobre gatunki wazeliny po krystalizacji tworzą tzw. mikrokryształiczne trychity. To sprawia, że dobrą wazelinę można „wyciągać w nitki”. Niestety nie udało się nam dotrzeć do materiałów, które wskazywałyby na datę wprowadzenia

tego badania wazeliny i ustalić, czy było to przed rokiem 1916, kiedy J. Czochralski zaobserwował nitki kryształów cyny. Jeżeli rzeczywiście pierwsza była obserwacja wazeliny, jako farmaceuci moglibyśmy trochę żałować, że Jan Czochralski, całe życie fascynujący się farmacją, nie wskazał tej farmaceutycznej inspiracji Jego krystalograficznym badaniom, prowadzącej do epokowego odkrycia.

Podziękowania

Autorzy pragną podziękować panu dr. Pawłowi Tomaszewskiemu z Instytutu Niskich Temperatur i Badań Strukturalnych Polskiej Akademii Nauk za przekazanie omawianej receptury, zdjęcia i cenne uwagi oraz informacje.

Otrzymano: 2014.02.11 · Zaakceptowano: 2014.02.27

Usługa farmaceutyczna – powtarzanie recept sposobem na integrację środowiska lekarskiego i farmaceutycznego

Piotr Merks¹, Aleksandra Olszewska², Karolina Paciorek³, Rafał Śliwa³, Krzysztof Słomiak⁴, Justyna Kaźmierczak⁵, Maciej Małecki⁶

¹ Główny badacz w projekcie „Weryfikacja piktogramów do Instrukcji stosowania leków w Polsce”, na podstawie umowy zawartej pomiędzy Warszawskim Uniwersytetem Medycznym i Szpitalem Dziecięcym we Wschodnim Ontario – CHEO (Kanada)

² Locum Pharmacist, Kingston-upon-Thames, Londyn, Wielka Brytania

³ Wydział farmaceutyczny, Warszawski Uniwersytet Medyczny

⁴ Wydział farmaceutyczny, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

⁵ Zakład Higieny, Bioanalizy i Badania Środowiska, Śląski Uniwersytet Medyczny

⁶ Katedra Farmacji Stosowanej i Bioinżynierii, Wydział farmaceutyczny, Warszawski Uniwersytet Medyczny

Adres do korespondencji: Piotr Merks, Warszawski Uniwersytet Medyczny, ul. Banacha 1, 02-097 Warszawa,

e-mail: piotr.merks@wum.edu.pl

Wstęp

W obliczu stale zwiększającej się grupy osób chorych przewlekle, poszukuje się nowych rozwiązań, które nie tylko poprawią jakość życia pacjentów, ale także zwiększą efektywność kosztów terapii farmakologicznej. Coraz więcej uwagi poświęca się na poznanie i wprowadzenie innowacyjnego na polskim rynku systemu, jakim są recepty z przyszłą datą. Potrzeba wprowadzenia takiego rozwiązania jest podyktowana obecną sytuacją. Brak tej usługi sprawia, że lekarze spędzają wiele czasu, wypisując identyczne recepty na leki długoterminowe, których dawki ani częstotliwość dawkowania nie potrzebują zmian przez co najmniej kilka przyszłych miesięcy. Z tego powodu zbędna jest interwencja lekarza przy każdej recepcie przez ten czas.

System recept z datą przyszłą wprowadzono już w wielu krajach rozwiniętych. Co więcej, zamawianie oraz realizacja recept na zasadzie powtórzeń jest w krajach zachodnich jednym z elementów opieki farmaceutycznej. Ta usługa jest w całości kontrolowana przez farmaceutę w aptece, który na wypadek problemów w farmakoterapii natychmiast powiadamia lekarza. Jednym z pozytywnych rezultatów wprowadzenia tej usługi jest zmotywowanie obu profesji to wzajemnej współpracy.

Repeat dispensing – pharmaceutical care service that integrates pharmacy and medical professions

In the current time of an increasing number of patients suffering from chronic medical conditions, there is a trend of looking for new solutions that will not only increase the cost-effectiveness of pharmacological therapies, but also improve the quality of life of chronic sufferers. More and more attention is paid to the understanding and introduction of an innovative service to the Polish pharmacy market, the *repeat dispensing* system, which presents prescriptions with future date of dispensing. The need for such service is dictated by the current situation. At the moment, the lack of a repeat dispensing service in Poland forces doctors to spend a lot of time writing prescriptions for medicines to treat chronic conditions, despite the fact that, for most of these drugs, the doses and frequencies of administration do not need changing. For this reason, it is unnecessary for Polish doctors to spend their valuable time merely writing identical prescriptions. The time saved, post-implementation of a repeat dispensing service, can be more cost-effectively utilised by doctors by tending to acute patients or other medical cases that require a clinical review. The repeat dispensing system has already been introduced in many developed, West European countries. What is more, in these countries, a repeat dispensing service is one of the elements of pharmaceutical care offered by community pharmacies. In the United Kingdom, this service is offered by community pharmacies that enter into a repeat dispensing agreement with nearby medical surgeries and it is run entirely by pharmacists.

Keywords: Repeat dispensing, community pharmacy, doctors and pharmacist collaboration.

© Farm Pol, 2014, 70(4): 195–202

Systemy recept z datą przyszłą w krajach wysoko rozwiniętych

System powtarzania recept na niektóre lekówstwa długoterminowe istnieje już w Australii, Nowej Zelandii, Kanadzie, Holandii i Irlandii [1].

System obowiązujący w Wielkiej Brytanii jest w sposób szczególnie dedykowany pacjentom cierpiącym na choroby przewlekłe. Pozwala to na lepsze zarządzanie czasem lekarza i pacjenta. Większość recept, zarówno w Wielkiej Brytanii, jak i na świecie, to recepty na leki długoterminowe, które osoby cierpiące na choroby przewlekłe muszą często brać do końca życia. Te recepty wymagają zatem systematycznego powtarzania. Szacuje się, że około 66% wszystkich recept stanowią recepty wymagające konsekwentnego, często wieloletniego powtarzania, a to z kolei stanowi 80% wydatków ponoszonych przez system zdrowia z tytułu refundacji recept [2].

Wieloletnie obserwacje tradycyjnego systemu, w którym pacjenci co miesiąc odwiedzają swojego lekarza w celu powtórzenia recepty, pozwoliły stwierdzić, że w wielu przypadkach był to jedyny cel ich wizyty. Jest to nieefektywne zarówno w aspektach ekonomicznych, jak i medycznych. Zmiana systemu mogłaby zaowocować zarówno wypracowaniem dodatkowych korzyści, polegających na obniżeniu kosztów leczenia, zwiększeniu wygody pacjenta, jak i zwiększeniu roli aptek ogólnodostępnych, a także farmaceutów w nich pracujących, w codziennej praktyce terapeutycznej.

Rozwiązanie problemu niesie ze sobą zwiększenie roli farmaceuty w procesie przewlekłej farmakoterapii poprzez system powtórnego wydawania recept – tzw. system *repeat dispensing*, który jest dostępny we wszystkich aptekach w Wielkiej Brytanii. Zgodnie z regulacjami wprowadzonymi w 2005 r., lekarz ma prawo do wypisania recept pozwalających na 6 do 12 powtórzeń, tzw. *repeat prescription*. Ze względu na wielokierunkowe korzyści płynące z wprowadzenia tego systemu jest on popierany przez Ministerstwo Zdrowia Wielkiej Brytanii, Królewskie Towarzystwo Farmaceutyczne (*Royal Pharmaceutical Society*) oraz Narodowe Biuro ds. Audytów [3]. Z raportu wydanego przez Narodowe Biuro ds. Audytów wynika, że farmaceuci zaangażowani w system powtórzeń recept odgrywają istotną rolę w procesie terapii osób cierpiących na choroby przewlekłe [4].

Usługa ta pozwala na lepsze zarządzanie czasem lekarzy oraz pacjentów. Lekarze przeznaczają mniej czasu na wypisywanie identycznych recept, a zatem mają więcej czasu dla innych pacjentów i poważniejszych przypadków. To niewątpliwie przekłada się na skrócenie czasu oczekiwania na wizytę u lekarza dla innych pacjentów, poprawę jakości

świadczonych usług przez lekarzy i podniesienie jakości życia chorego. Ponadto funkcja kontroli farmakoterapii powierzona farmaceutom podkreśla ich rolę w społeczeństwie, jako przydatnych przedstawicieli służby zdrowia.

Przeprowadzone badania pokazują, że około 80% powtórzeń recept mogłoby zostać przyjętych przez apteki, a funkcjonowanie tego systemu pozwoliłoby zaoszczędzić około 2,7 mln godzin pracy lekarzy, które są poświęcane na przepisywanie kolejnych powtórzeń leków [5].

Procedura realizacji recept w ramach systemu *repeat dispensing*


Usługa powtarzania recept możliwa jest tylko i wyłącznie pomiędzy aptekami a gabinetami lekarskimi, które podpisały ze sobą umowę na tę usługę.


Po sporządzeniu przez lekarza określonej w umowie liczby recept do powtórzenia, np. sześciu na kolejne sześć miesięcy, pacjent przekazuje je do apteki nominowanej w umowie z jego gabinetem lekarskim. Od tej pory usługa jest pełniona pod nadzorem farmaceuty.

Obieg takich recept w aptece podlega określonym regulacjom i jest nieco inny niż w przypadku recept do jednorazowej realizacji. Recepty wydane w ramach *repeat dispensing system* składają się z recepty głównej (*master copy*) i kilku recept seryjnych (*batch issues*). W wielu aptekach ta procedura jest skomputeryzowana. Apteka otrzymuje recepty od pacjenta i przechowuje je, dopóki pacjent zawiadomia o chęci ich zrealizowania. Pacjent może zdecydować się na samodzielne przechowywanie recept seryjnych, ale recepta główna musi pozostać w aptece. W takim przypadku pacjent, mimo posiadania recept seryjnych, zmuszony jest do ich realizacji w aptece, w której znajduje się recepta główna.

Pacjent powiadamia aptekę o zamiarze realizacji powtarzanej recepty w konkretnym dniu. Może to zrobić drogą internetową, listowną lub telefoniczną. Niektóre apteki zawiadamiają pacjentów, że potrzebują 48 godzin, aby zrealizować zamówienie, a niektóre realizują je na poczekaniu.

Realizacji każdego kolejnego powtórzenia towarzyszy określona procedura. Jest to podyktowane faktem, iż pacjent przyjmuje stale pewne leki i niezbędna jest kontrola prowadzonej farmakoterapii przez farmaceutę, ze szczególnym uwzględnieniem ewentualnych działań niepożądanych, interakcji z innymi lekami, włącznie z nowo rozpoczętymi lekami bez recepty i preparatami ziołowymi. Służy temu specjalny kwestionariusz, którego wypełnienie poprzedza każdorazowe powtórzenie realizacji recepty. W przypadku wystąpienia działań niepożądanych farmaceuta jest zobowiązany

Recepta 00000000000000000000000000000000 Nazwa, Adres siedziby, Numer Telefonu, Regon lub Imię i nazwisko, Adres, Numer Telefonu, 980000000	
Świadczeniodawca	
Pacjent Imię i nazwisko Adres miejsca zamieszkania (Miasto, ulica, nr domu i lokalu) PESEL <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> wiek: <input type="text"/> <input type="text"/> Dni kuracji: <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="checkbox"/> Oryginal <input type="checkbox"/> Generyk	Oddział NFZ <input type="checkbox"/> Uprawnienia dodatkowe <input type="checkbox"/>
Rp Nazwa leku, dawka, postać leku, ilość Sposób dawkowania R 30% Na jednej receptynie można zapisać do pięciu leków gotowych, lub jeden lek recepturowy, bądź jeden lek psychotropowy ewidencjonowany 100% 50% B	Odpłatność R 30% 100% 50% B
Liczba pozycji przepisanych na receptynie: <input type="checkbox"/>  Receptyna seryjna na 1 miesiąc z 6	
Data wystawienia: Data wystawienia receptynie	Dane i podpis lekarza Imię i nazwisko Numer PWZ Podpis <small>Nazwa i adres lub Regon, lub „wydruk własny” Dane podmiotu drukującego</small>
Data realizacji „od dnia”: Data początku okresu realizacji, jeśli kuracja rozłożona jest na 3 miesiące lub znak X, gdy nie dotyczy	Data realizacji „od dnia”: Data początku okresu realizacji, jeśli kuracja rozłożona jest na 3 miesiące lub znak X, gdy nie dotyczy <small>Nazwa i adres lub Regon, lub „wydruk własny” Dane podmiotu drukującego</small>

Recepta 00000000000000000000000000000000 Nazwa, Adres siedziby, Numer Telefonu, Regon lub Imię i nazwisko, Adres, Numer Telefonu, 980000000	
Świadczeniodawca	
Pacjent Imię i nazwisko Adres miejsca zamieszkania (Miasto, ulica, nr domu i lokalu) PESEL <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> wiek: <input type="text"/> <input type="text"/> Dni kuracji: <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="checkbox"/> Oryginal <input type="checkbox"/> Generyk	Oddział NFZ <input type="checkbox"/> Uprawnienia dodatkowe <input type="checkbox"/>
Rp Nazwa leku, dawka, postać leku, ilość Sposób dawkowania R 30% Na jednej receptynie można zapisać do pięciu leków gotowych, lub jeden lek recepturowy, bądź jeden lek psychotropowy ewidencjonowany 100% 50% B	Odpłatność R 30% 100% 50% B
Liczba pozycji przepisanych na receptynie: <input type="checkbox"/>  Receptyna seryjna na 2 miesiąc z 6	
Data wystawienia: Data wystawienia receptynie	Dane i podpis lekarza Imię i nazwisko Numer PWZ Podpis <small>Nazwa i adres lub Regon, lub „wydruk własny” Dane podmiotu drukującego</small>
Data realizacji „od dnia”: Data początku okresu realizacji, jeśli kuracja rozłożona jest na 3 miesiące lub znak X, gdy nie dotyczy	Data realizacji „od dnia”: Data początku okresu realizacji, jeśli kuracja rozłożona jest na 3 miesiące lub znak X, gdy nie dotyczy <small>Nazwa i adres lub Regon, lub „wydruk własny” Dane podmiotu drukującego</small>

Fotografie 2–3. Receptynie seryjne

receptynie w całym kraju rozpoczęto w 2004 r. Obecnie system ten funkcjonuje we wszystkich aptekach w Wielkiej Brytanii. Wszyscy farmaceuci pracujący w aptekach w Wielkiej Brytanii mają obowiązek przejść szkolenie i zdać egzamin on-line, aby otrzymać akredytację na prowadzenie usługi wydawania receptynie z przyszłą datą.

Jak przeprowadzono badania pilotażowe w Wielkiej Brytanii?

W ciągu pierwszych lat funkcjonowania systemu receptynie z przyszłą datą w Wielkiej Brytanii przeprowadzono szereg badań dotyczących efektywności

wprowadzonych zmian. Wszystkie analizy dowiodły wysokiej efektywności procedury wydawania receptynie z przyszłą datą za pośrednictwem aptek ogólnodostępnych. Co więcej, pacjenci, lekarze i farmaceuci przyjęli system z zadowoleniem [8–11]. Zredukowanie kosztów leczenia zostało potwierdzone podczas kilku kolejnych badań pilotażowych [12–14].

Korzyści dla pacjenta

W powyżej przytoczonych badaniach wymieniono również korzyści dla pacjenta. Pacjenci włączyli w system receptynie z powtórzeniami najczęściej

Podczas pracy w systemie powtarzanych recept za- uważano zdecydowaną poprawę relacji pomiędzy przychodniami a aptekami otwartymi. Kluczem w tej relacji było przejście monitoringu terapii przez farmaceutę. W razie wystąpienia ewentualnych działań niepożądanych przy kolejnej wizycie farmaceuta ma obowiązek wypełnić formularz, opisując zaistniałą sytuację. Odnosi się on do niezbędnych aspektów, m.in.: stosowanych leków, uwarunkowań zdrowotnych pacjenta, przebiegów chorób, diety, nawyków zdrowotnych i nalogów. Formularz przede wszystkim opisuje zaistniały problem i sposób jego rozwiązania, ale również stanowi podpowiedź, jak uniknąć działań niepożądanych w przyszłości.

System *Installment dispensing*

Kolejną wersją systemu powtórzeń recept jest *Installment dispensing system*. Ma on zastosowanie w przypadku leków z grupy agonistów receptorów opioidowych. Terapia, której dotyczy ta wersja systemu jest przeznaczona dla pacjentów poddanych terapii odwykowej od narkotyków. Najczęściej przepisywane w tym systemie leki to: metadon, deksamfetamina, morfina i benzodiazepiny.

Recepta ma kolor niebieski i jest wydawana przez lekarzy pracujących w domach opieki zdrowotnej: *Community Alcohol and Drug Services, Addiction*, będącymi odpowiednikami polskiego Monaru. W ramach tej usługi pacjent zobowiązany jest zgłosić się do apteki każdego dnia miesiąca, aż do zakończenia terminu recepty. W sytuacji gdy pacjent nie odbierze leku przez trzy kolejne dni, recepta zostaje unieważniona.

System recept „zielonych” dla pacjenta nadużywającego leki

System powtórzeń na recepty zielone jest przeznaczony dla pacjentów uzależnionych od leków. Stosuje się go wtedy, gdy istnieje obawa, że pacjent zażyje całość leku przepisanego na recepcie. Dotyczy to w szczególności substancji psychoaktywnych. Możliwa staje się wtedy realizacja recept w odstępach tygodniowych. Biorąc pod uwagę, że w warunkach brytyjskich miesiąc to 28 dni, pacjent realizuje miesięczną receptę w czterech etapach, czyli co tydzień.

System powtórzeń na receptę prywatną

Leki z grupy inhibitorów fosfodiesterazy typu 5 podlegają w Wielkiej Brytanii stuprocentowej odpłatności. Są to m.in. *Viagra® (Sildenafilil)*,

Cialis® (Tadalafilil) oraz *Levitra® (Verdanafilil)*. Te leki mogą również być wydawane w ramach usługi powtarzanych recept. Są to recepty w kolorze białym, co świadczy o tym, że są to recepty prywatne, o stuprocentowej odpłatności. Lekarz wypisuje tylko jedną receptę, która pozwala na wydanie wypisanego leku powtórnie, maksimum do sześciu razy. Ważność takiej recepty wynosi sześć miesięcy.

Należy jednak zaznaczyć, że powyższe leki są przepisywane tylko dla młodych pacjentów z zaburzeniami erekcji (*erectile dysfunction*). Ze względu na powszechne stosowanie tych leków, część firm farmaceutycznych wprowadza zniżki dla swoich stałych pacjentów. Korzystniejsze warunki negocjowane są przez farmaceutów, którzy mają możliwość wygenerowania zniżki nawet powyżej 10%. Działania takie mają na celu uzyskanie korzystnych warunków dla pacjenta, co z kolei przekłada się na jego lojalność wobec konkretnej apteki.

Sytuacja jest odmienna w przypadku recept prywatnych na leki kontrolowane. Nie ma możliwości ich powtórzenia, jednak pacjent ma 28 dni od daty wystawienia recepty na jej realizację.

Podsumowanie i wnioski

Powyższa analiza ma na celu przybliżenie usługi realizacji recept z przyszłą datą funkcjonujących na świecie, ze szczególnym uwzględnieniem Wielkiej Brytanii. Rozważania te wskazują na liczne i wielokierunkowe korzyści płynące z implementacji tego systemu. Najważniejsze z nich, to: poprawa kontroli farmakoterapii pacjentów przewlekłych chorych, podniesienie roli farmaceuty w służbie zdrowia, zaoszczędzenie czasu lekarzy oraz zwiększenie szeroko pojętej efektywności kosztów farmakologicznego leczenia chorób przewlekłych. Ponadto wprowadzenie tego systemu poprawia relacje pomiędzy lekarzami i farmaceutami. Niemniej ważny jest aspekt ekologiczny, bowiem zwiększona i ścisła kontrola nad wydawanymi lekami ogranicza ich marnowanie przez pacjentów, a co za tym idzie, ograniczane jest zanieczyszczenie środowiska lekami. Należy z całą pewnością stwierdzić, że system recept z przyszłą datą jest korzystnym rozwiązaniem problemów związanych z leczeniem pacjentów cierpiących na choroby przewlekłe. Biorąc pod uwagę korzyści płynące z wprowadzenia tego rodzaju procedur oraz fakt, iż liczba chorych przewlekłe stale wzrasta, system ten powinien zostać jak najszybciej wprowadzony w Polsce. Pozwoli to usprawnić i poprawić jakość opieki zdrowotnej.

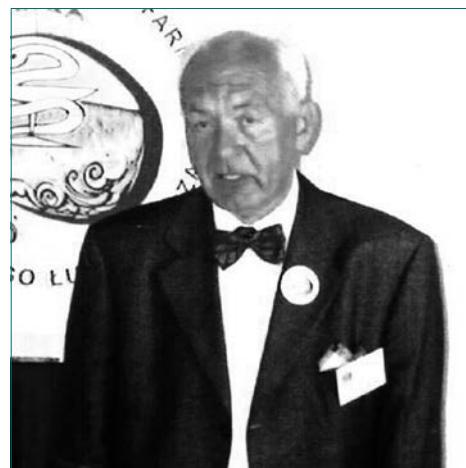
Otrzymano: 2014.03.13 · Zaakceptowano: 2014.03.21

Písmiennictwo

1. Bond C.: Repeat prescribing: Room for improvement? *Prescriber* Nov 2000; 95-101.
2. Audit Commission, Health and Personal Social Services Report No. 1, 1994
3. Royal Pharmaceutical Society of Great Britain and Department of Health: Pharmaceutical care: the future of community pharmacy. London: The Society and Department 2004.
4. Comptroller and Auditor General (1993) Repeat prescribing by General Practitioners in England. London HMSO.
5. Reducing burdens on GP's: Making a difference. Cabinet Office Regulatory Impact Unit and DH. General Practitioner Report, June 2002 (p10) www.cabinet-office.gov.uk/news/2002/020625_gpappointments.asp (dostęp on-line 20.04.2012).
6. Dowse R., Ehlers M.: Medicine labels incorporating pictograms: Do they influence understanding and adherence? *Patient Education and Counselling* 2005, 58(1): 63-70.
7. Phillips D.P., Christenfeld N., Glynn L.M.: Increase in US medication-error deaths between 1983 and 1993. *Lancet* 1998, 351: 643-644.
8. Dowell J., Dodd T.: Repeat Dispensing by community pharmacy: a popular way to support treatment. *Pharm. J* 1995, 255: R31.
9. Dowell J., Cruickshank J., Bain J., Staines H.: Repeated Dispensing by community pharmacists: advantages for patients and practitioners. *British Journal of General Practice* 1998, 48: 1858-1859.
10. Bond C., Matheson M., Williams S., Donnan P.: Repeat prescribing: a role of the community pharmacists in controlling and monitoring repeat prescriptions. *Br J Gen Pract.* 2000, 50: 271-5.
11. Hughes C.M., Varma S., McEleny J.C.: Repeat Dispensing: the potential for improving drug utilisation and reducing costs. *Pharm. J.* 2000, 265: R34.
12. Bond C., Matheson C., Jones J., Williams S., Ryan M.: Repeat prescribing study. Final report. An evaluation of the role of community pharmacists in controlling and monitoring repeat prescribing protocols agreed with general practitioners. University of Aberdeen and Grampian Health Board: Department of General Practice and Primary Care 1997.
13. Wilson K., Jesson J., Varnish J., Pocock R., Barton A.: The Birmingham community pharmacy repeat dispensing project. *Pharm J.* 2002, 269: 20-24.
14. Department of Health (2000a) The NHS Plan, a plan for investment, a plan for reform. London HMSO. www.dh.gov.uk/nhsplan (dostęp online 20.04.2013).
15. Bain J., Dowell J., Mason-Duff J.: Tayside repeat dispensing project, extended pilot study 1997-1998. Final report. To organise the introduction of repeat dispensing through community pharmacies with interested general practices in Tayside. University of Dundee and Tayside Centre for Primary Care 1998.

Wspomnienie o dr. n. farm. Stefanie Rostafińskim (1929–2014)

Jan Majewski



Urodził się 21 czerwca 1929 r. w Warszawie, w rodzinie o wielopokoleniowej tradycji aptekarskiej. Zarówno Jego rodzice, Marian i Donata z Radzikowskich, jak i dziadkowie z obydwóch stron pracowali w tym zawodzie. W stolicy przeżył dzieciństwo i młodość. Uczęszczał do Państwowego Gimnazjum i Liceum im. ks. Józefa Poniatowskiego.

Po maturze (1948 r.) rozpoczął studia na Wydziale Farmaceutycznym Uniwersytetu Warszawskiego, później Akademii Medycznej. Dyplom magistra farmacji otrzymał 31 grudnia 1952 r.

W tym samym roku rozpoczął pracę zawodową w Białymstoku, najpierw w Białostockich Zakładach Surowców Zielarskich, następnie w Wojewódzkiej Stacji Sanitarno-Epidemiologicznej i w białostockich szpitalach na stanowiskach kierowniczych w laboratoriach diagnostycznych. W 1974 r. uzyskał I stopień specjalizacji w zakresie analityki farmaceutycznej i II stopień specjalizacji w zakresie analityki klinicznej. Po utworzeniu Kierunku Aptecznego na Wydziale Farmaceutycznym Akademii Medycznej w Białymstoku, obecnie Uniwersytecie Medycznym w Białymstoku, w roku akademickim 1986/87 i 2001/02 prowadził wykłady z historii farmacji. W latach 1991/92–1997/98 prowadził również wykłady z deontologii farmaceutycznej.

W 1990 r. przeszedł na emeryturę, jednak nadal prowadził zajęcia na Akademii Medycznej (do 2002) i pełnił funkcję redaktora Biuletynu Informacyjnego Okręgowej Izby Aptekarskiej (1994–2014).

W 1965 r. ukończył pracę doktorską pt. *Badania farmakologiczne owocu bzu czarnego (fructus Sambuci nigrae)*, realizowaną pod kierunkiem prof. dr. hab. Andrzeja Danysza w Zakładzie Farmakologii

Akademii Medycznej w Białymstoku, którą obronił na Wydziale Farmaceutycznym Akademii Medycznej w Lublinie, uzyskując stopień doktora nauk farmaceutycznych.

Działalność zawodowa

Dr Stefan Rostafiński aktywnie udzielał się w wielu towarzystwach i gremiach społecznych. Należał m.in. do Polskiego Towarzystwa Farmaceutycznego (od 1950 r.); jako delegat uczestniczył w szesnastu Walnych Zgromadzeniach Delegatów PTFarm, przewodniczył obradom Walnego Zgromadzenia Delegatów we Wrocławiu (1989 r.) i Komisjom Uchwał i Wniosków Walnych Zgromadzeń (w 1992 r. i w 1994 r.). W latach 1970–1973 był członkiem Zarządu Głównego PTFarm wybranym przez Walne Zgromadzenie Delegatów, członkiem Prezydium ZG PTFarm (1998–2001) i członkiem Komitetu Redakcyjnego „Farmacji Polskiej”. Ponadto w latach 1959–1963 był członkiem Sekcji Historii Farmacji przy Zarządzie Głównym PTFarm, od 2001 r. członkiem Zarządu Zespołu Sekcji Historii Farmacji, a w latach 1970–1973 przewodniczył Sekcji Historii Farmacji PTFarm Oddziału Białostockiego oraz był jej wiceprzewodniczącym.

Dr n. farm. Stefan Rostafiński był inicjatorem i współorganizatorem III Symposium Historii Farmacji w Supraślu. Aktywnie uczestniczył w obradach prawie wszystkich sympozjów i zjazdów naukowych Sekcji Historii Farmacji. W latach 1970–1978 był członkiem Komisji ds. Propagandy Zawodu, brał udział m.in. w organizacji uroczystości 120. rocznicy zapalenia lampy naftowej Ignacego Łukasiewicza.

Etyka zawodowa

Od 1973 r. dr Stefan Rostafiński angażował się w prace redakcyjne zespołów ds. kodeksów etyki zawodowej. Był współredaktorem obowiązujących zasad etycznych i deontologicznych polskiego farmaceuty i Kodeksu Etyki Aptekarza RP. Pracował przy redakcji statutu Towarzystwa i szeregu regulaminów, które obowiązują do dziś.

Działalność w izbach aptekarskich

Dr Stefan Rostafiński był zaangażowany w organizację izb aptekarskich. Z mgr. Zenonem Wolniamkiem (od 1981 r.) zabiegał o restytucję odrębnej od Polskiego Towarzystwa Farmaceutycznego instytucji, spełniającej rolę przedwojennych izb aptekarskich, co było przeciwne koncepcji PTFarm, dążącego do rozszerzenia kompetencji Towarzystwa o tę rolę. Po przerwie spowodowanej stanem wojennym wszedł do kilkuosobowej delegacji pod przewodnictwem prof. Witolda Kwapiszewskiego, ówczesnego prezesa PTFarm, mającej przekonać klub poselski Stronnictwa Demokratycznego do wniesienia projektu ustawy o izbach farmaceutycznych pod obrady Sejmu. W październiku 1989 r. był w Zespole ds. Organizacji Izb Farmaceutycznych, działającego pod przewodnictwem dr. Henryka Mionskowskiego z Gdańska. Do momentu uchwalenia Ustawy o Izbach aptekarskich (14 kwietnia 1991 r.) był uczestnikiem wielu posiedzeń komisji i podkomisji. Po powołaniu Naczelnej Izby Aptekarskiej został zaproszony do zespołu opracowującego Kodeks Etyki Aptekarza RP.

Działalność w Oddziale Białostockim PTFarm

Dr Stefan Rostafiński już od założenia w 1955 r. działał w Oddziale Białostockim PTFarm. W latach 1959–2007 był członkiem Zarządu Oddziału, pełniąc w tym czasie funkcję prezesa. Od 2007 r. sprawował funkcję przewodniczącego Komisji Rewizyjnej Oddziału Białostockiego. Co istotne, w Oddziale tym był także współorganizatorem Ogólnopolskiego Sympozjum PTFarm „Organizacja Zaopatrzenia i Zagadnienia Ekonomiczne Aptek” (1969 r.), Konferencji Ogólnopolskiej „Model apteki współczesnej” (1980 r.) i uroczystej konferencji z okazji 40-lecia Oddziału PTFarm w Białymstoku (1995 r.).

Publikacje, praca redakcyjna i publicystyka

Na osobne omówienie zasługują publikacje, praca redakcyjna i publicystyka dr. Stefana Rostafińskiego z zakresu farmakologii i diagnostyki laboratoryjnej oraz zagadnień społeczno-zawodowych i historycznych. Był współautorem książek: „Etyka farmaceutyczna” (z Dionizym Moską – 1986 r.) i „Prof. Bronisław Koskowski – Pater Pharmaciae” (z Tarasem Tereszczukiem – 1997 r.).

Od 1994 r. był redaktorem prowadzącym biuletyn informacyjny OIA w Białymstoku „Farmacja Regionu Północno-Wschodniego” i inicjatorem fundacji „Pro Pharmacia”, działającej przy OIA na rzecz Akademii Medycznej w Białymstoku.

Jego działalność publicystyczna koncentrowała się wokół problematyki samorządu aptekarskiego.

Odniesienia i nagrody

Dr Stefan Rostafiński został wyróżniony Odznaką „De Pharmacia Bene Meritis” im. Ignacego Łukasiewicza (1974 r.), otrzymał Członkostwo Honorowe Polskiego Towarzystwa Farmaceutycznego (1998 r.) i godność honorowego prezesa Oddziału PTFarm w Białymstoku (2004 r.). Ponadto, na wniosek PTFarm, otrzymał Srebrny Krzyż Zasługi i Odznakę Honorową „Za Wzorową Pracę w Służbie Zdrowia”. Był posiadaczem Medalu Pamiątkowego „Za szczególne zasługi dla Uczelni”, przyznanej przez rektora i Senat Akademii Medycznej w Białymstoku. Kapituła Naczelnej Izby Aptekarskiej przyznała mu Medal im. prof. Bronisława Koskowskiego (2005 r.). Oprócz tego otrzymał tytuł Strażnika Wielkiej Pieczęci Aptekarstwa Polskiego (2010 r.).

Stefan Rostafiński zmarł nagle 6 lutego 2014 r. w Białymstoku. Msza św. pogrzebowa odbyła się 11 lutego br. w kościele pw. Św. Anny w Białymstoku, gdzie w imieniu Okręgowej Izby Aptekarskiej pożegnał Go prezes mgr farm. Jarosław Mateuszuk, a w imieniu władz Wydziału Farmaceutycznego Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku i Oddziału Polskiego Towarzystwa Farmaceutycznego prof. dr hab. n. farm. Jerzy Pałka. W tym samym dniu ciało złożono w rodzinnym grobowcu na Starym Cmentarzu Powązkowskim w Warszawie. W imieniu Polskiego Towarzystwa Farmaceutycznego naszego Kolegę pożegnał dr n. farm. Kazimierz Radecki oraz licznie zgromadzeni bliscy i zaprzyjaźnieni farmaceuci. Cześć Jego pamięci.

Jan Majewski

Otrzymano: 2014.03.11 · Zaakceptowano: 2014.03.21

Wspomnienie o śp. dr. n. farm. Krzysztofie Dybku (1960–2013)

Aleksander A. Kubis

Polskie Towarzystwo Farmaceutyczne
Oddział Wrocławski

Adres do korespondencji: Aleksander A. Kubis,
Polskie Towarzystwo Farmaceutyczne
Oddział Wrocławski, ul. Borowska 211,
50-556 Wrocław, e-mail: aakubis@tlen.pl

Pan dr n. farm. Krzysztof Dybek po ukończeniu studiów w 1984 r. na Wydziale Farmaceutycznym AM we Wrocławiu podjął pracę pod moim kierunkiem na etacie asystenta w Zakładzie Technologii Postaci Leku Katedry Farmacji Stosowanej.

Do konkursu przystąpił ze znacznym dorobkiem. Posiadał Odznakę Wzorowego Studenta oraz dyplom za II miejsce uzyskane na Ogólnopolskim Konkursie Prac Magisterskich w Poznaniu.

Od samego początku wykazywał duże zaangażowanie w pracy naukowej. Cechował się systematycznością, pilnością oraz dużą wnikliwością przy opracowywaniu zagadnień badawczych. Ponadto wyróżniał się pracowitością, sumiennością oraz koleżeńskością.

W 1994 r. obronił pracę doktorską w zakresie technologii postaci leku ukierunkowaną pod kątem biofarmaceutycznym. Praca dr. K. Dybka dotyczyła badań nad preparatami leczniczymi w postaci opatrunków o kontrolowanej szybkości resorpcji w kawernach powstałych po resekcji zębów. Badania wykonywał we współpracy z tutejszą Katedrą Chirurgii Stomatologicznej ówczesnej AM we Wrocławiu. O nowatorskich aspektach Jego pracy doktorskiej wskazują publikacje naukowe w czasopiśmie oraz komunikaty przedstawione na sympozjach i kongresach, a ponadto uzyskany patent.

Dr K. Dybek był również współautorem prac badawczo-rozwojowych. Recenzje tych prac uzyskiwały wysoką ocenę punktową. Należą tu badania nad innowacyjną metodą leczenia trądziku



popolitego, uwieńczoną publikacjami i patentem. Opracowany preparat został wysoko oceniony we wstępnych badaniach klinicznych w Klinice i Katedrze Dermatologii i Wenerologii AM we Wrocławiu.

Był wychowawcą szeregu roczników młodzieży akademickiej. W czasie prowadzonych ćwiczeń był wymagającym i obiektywnym nauczycielem.

Będąc opiekunem praktyk studenckich, promował szeroko pojęty bezpośredni kontakt farmaceuty z pacjentem. Tu wykorzystywał swoją wiedzę zdobytą nie tylko w czasie studiów, ale również podczas pracy w katedrze oraz dzięki odbytym kursom dokształcającym. Jego rozwój naukowy został uwieńczony uzyskaniem I stopnia specjalizacji w zakresie farmacji aptecznej w 1992 r.

Prowadzone prace magisterskie przez Doktora K. Dybka były związane z Jego kierunkami badawczymi. Prace te uzyskiwały wysokie oceny w czasie ich referowania przez studentów podczas egzaminów dyplomowych.

Poza pracą naukową i dydaktyczną włączał się bardzo aktywnie w działalność społeczną.

Od 1985 r. był czynnym członkiem Wrocławskiego Oddziału Polskiego Towarzystwa Farmaceutycznego, pełniąc równocześnie przez dwie kadencje funkcję sekretarza Oddziału Towarzystwa.

Włączył się również do prac organizacyjnych XIV Naukowego Zjazdu Polskiego Towarzystwa Farmaceutycznego, odbywającego się w 1989 r. we Wrocławiu.

Brał czynny udział w pracach organizacyjnych obchodów rocznicowych Wrocławskiego Oddziału Towarzystwa. Udzielał się w pracach związanych z obchodami 40-lecia tutejszego Oddziału, gdzie równocześnie obchodzono uroczyste 80-lecie urodzin prof. dr. Zenona Olszewskiego.

Wykorzystując swoje zdolności plastyczne, był współautorem projektu pamiątkowej plakietki z okazji obchodów 50-lecia Oddziału Towarzystwa. Brał również udział w projektowaniu okładki „Roczników Naukowych Wrocławskiego Oddziału PTFarm”.

Doceniając aktywny udział na rzecz Wrocławskiego Oddziału Polskiego Towarzystwa Farmaceutycznego, Pan dr Krzysztof Dybek został przez Zarząd Główny wyróżniony Odznaką Honorową Polskiego Towarzystwa Farmaceutycznego.

Sądzę, że będę wyrazicielem wszystkich pracowników Zakładu Technologii Postaci Leku współpracujących z śp. dr. Krzysztofem Dybkiem, zapewniając, że zostanie On w naszej pamięci jako wzór pracowitości, sumienności, uczciwości, życzliwości oraz pełnego oddania pracy zawodowej, jak i społecznej.

Pamięć o Nim zachowamy głęboko w naszych sercach.

Przedwczesne odejście Pana Krzysia było dla mnie osobiście głębokim wstrząsem. Nie zapomnę nigdy wspólnej pracy, zarówno naukowej, jak i działalności społecznej, a zwłaszcza bezpośrednich kontaktów z Nim.

Będę Go zawsze bardzo mile wspominał.

Znaczący dorobek naukowy i dydaktyczny, jak i w zakresie działalności społecznej otwierał Doktorowi Krzysztofowi Dybkowi drogę do dalszych awansów naukowych i dydaktycznych.

Podjął On jednak decyzję pracy w aptece w Legnicy, dzięki temu miał szeroki kontakt z pacjentem. Tu pragnął realizować swoje powołanie zawodowe jako aptekarz.

Dr Dybek, pracując w aptece, kontynuował nadal pracę dydaktyczną. Rozwijał ją w czasie opieki nad studenckimi praktykami, stażystami podyplomowymi oraz sprawowaną opieką nad farmaceutami podejmującymi staże specjalizacyjne. Dzielił się z nimi swoją wiedzą, zachęcając ich do jej pogłębiania. Propagował wśród podopiecznych rozwijanie opieki farmaceutycznej.

Pan dr K. Dybek po podjęciu pracy w Legnicy w 1994 r., zgodnie ze swoim zawodem jako farmaceuta, nie ograniczył się tylko do sprawowania czynności zawodowych aptekarza, ale angażował się również w prace Okręgowej Rady Aptekarskiej

Dolnośląskiej Izby Aptekarskiej. Przez trzy kadencje pełnił funkcję wiceprezesa Izby Okręgu Legnickiego. Na Jego barkach spoczywały więc wszystkie obowiązki związane z działalnością aptek tego regionu.

Nie ograniczył się tylko do wykonywania obowiązków zawodowych. Zgodnie ze złożonym przy odbiorze dyplomu ślubowaniem, pamiętał zawsze o swej roli służebnej wobec pacjenta jako przedstawiciel zawodu medycznego.

Równocześnie poza pracą zawodową włączył się w szeroki wachlarz działalności społecznej i charytatywnej.

Po okresie doraźnej pomocy potrzebującym poszukiwał nowych metod pracy, pozwalających na oficjalną i trwałą działalność na tym polu.

W 2002 r. rozpoczął własną kampanię wyborczą do Rady Miejskiej. Jego program znalazł szerokie uznanie społeczeństwa legnickiego. Od tego też roku został członkiem Rady Miejskiej, brał udział w powołaniu Klubu Radnych Stowarzyszenia „Legnickie Forum Samorządowe”.

Przez trzy kadencje był aktywnym członkiem Komisji Zdrowia i Polityki Socjalnej. Ponadto działał w Komisji Gospodarki i Rozwoju Miasta oraz Komisji Ekologii i innych komisjach, w zależności od kadencji. W pracach komisji wyróżniał się dużą aktywnością. Nie szczędził też sił w podejmowaniu i realizacji wielu inicjatyw.

Zgodnie ze swoim powołaniem wspierał podejmowane przez Radę Miejską w Legnicy inicjatywy związane z ochroną zdrowia.

W pracy swej jako radny popierał projekt utworzenia w Legnicy samodzielnego Oddziału Kardiologicznego. Walczył o zwiększenie dostępności specjalistycznych usług lekarskich dla ludności, a szczególnie usług urazowo-ortopedycznych. Aby zrealizować te cele, uczestniczył w działaniach restrukturyzacji szpitala. Z satysfakcją osiągnął założony cel.

Popierał miejski program działań na rzecz niepełnosprawnych mieszkańców Legnicy. Walczył o zwiększenie udziału tych osób w życiu społecznym i gospodarczym miasta. Aktywnie wspierał program działań „Równe Szanse” na rzecz mieszkańców Legnicy. W tej dziedzinie włączał się np. w organizację imprez kulturalno-sportowych i rekreacyjnych, szczególnie dla osób niepełnosprawnych.

O Jego zaangażowaniu w działalność w tej dziedzinie społecznej świadczy ocena w materiałach otrzymanych z Rady Miejskiej w Legnicy, gdzie czytamy:

„Był wielkim przyjacielem osób niepełnosprawnych” i dalej „Krzysztof Dybek był człowiekiem bezinteresownie poświęcającym swój czas, podejmującym liczne inicjatywy na rzecz poprawy bytu niepełnosprawnych mieszkańców naszego miasta.

Wielu z nich liczyć mogło na pomoc w załatwianiu trudnych spraw...” oraz „Rehabilitacja społeczna i zawodowa osób niepełnosprawnych pozostała by tylko hasłem – bez życzliwości, zaangażowania, uporu i wytrwałości takich osób, jak Pan Krzysztof Dybek”.

Przez jedną kadencję powierzono Mu funkcję wiceprzewodniczącego Społecznej Rady ds. Osób Niepełnosprawnych. Pomagał w organizacji pracy dla tej grupy osób i popierał ich w uzyskiwaniu wsparcia finansowego.

Aktywnie pracował również jako członek Rady Miasta w innych komisjach dla dobra mieszkańców Legnicy. W zakresie pracy społecznej cieszył się wśród mieszkańców i władz miasta szerokim uznaniem.

Popierał rozwój miasta w dziedzinie budownictwa mieszkaniowego, walczył o ułatwienie sprzedaży mieszkań komunalnych itp. Pełnił funkcję członka Rady Nadzorczej Spółdzielni Mieszkaniowej, zajmując się rozwiązywaniem problemów jej mieszkańców.

Ponadto udzielał się społecznie także w wielu innych dziedzinach: czytał dzieciom bajki w bibliotece publicznej, organizował konkursy czytelnicze, pełnił funkcję szafarza. Zawsze był blisko ludzi, udzielając im porad i pomocy, nie tylko z racji zawodu farmaceuty, ale również jako radny w czasie pełnionych dyżurów.

Dużo ciepłych słów o Doktorze Krzysztofie Dybku zostało wypowiedzianych podczas ceremonii pogrzebowej.

Wiceprzewodniczący Rady Miejskiej Legnicy Ryszard Kępa żegnał Go tymi słowami: „W chwili odejścia nie towarzyszą Mu złoto, srebro, drogocenne kamienie, ni perły, jedynie miłość, prawość i dobre uczynki. Umierając, pozostawił po sobie ślad w sercach, którego nie wymaże upływający czas. Ślad w postaci dobra, którego doświadczyło wielu z nas. Za dobro, które niósł codziennie, świat nie zdążył Mu podziękować, ale w pamięci tych, którym pomagał, będzie ono pomnikiem trwałszym niż ze spiżu, jak pisał Horacy”. Dalej stwierdził „Najpiękniej umiera gałąź, łamiąc się pod ciężarem owoców, a tych w życiu Krzysztofa nie da się przecenić”. I jeszcze „Jak Ciebie pożegnać cóż mówić w tym momencie”.

Z Dolnośląskiej Izby Aptekarskiej padły słowa pożegnania „Farmaceuta z powołania, dla którego mimo zmieniających się warunków pracy aptek, czy to prawnych, czy etycznych, dobro pacjenta było zawsze najwyższym prawem. Nieraz dawał temu wyraz podczas szeroko rozumianych dyskusji, czy to na szczeblu lokalnym, czy krajowym. Zawsze wierny zasadom deontologii i etyki zawodu

aptekarskiego. Społecznik z urodzenia, otoczony szacunkiem całego środowiska. W naszej pamięci pozostanie jako uśmiechnięty, serdeczny i ciepły człowiek. Uczynny i oddany przyjaciel”.

Za Jego czynną i oddaną pracę dla Samorządu Aptekarskiego we Wrocławiu został odznaczony Medalem X-lecia DIA, Medalem Dolnośląskiej Izby Aptekarskiej, Brązowym Krzyżem Zasługi oraz Złotą Odznaką Dolnośląskiej Izby Aptekarskiej.

W 2009 r. został odznaczony najwyższym wyróżnieniem Naczelnej Izby Aptekarskiej, jakim jest Medal im. prof. Bronisława Koskowskiego.

Pan dr Dybek położył również duże zasługi w promowaniu sportu, zachęcając innych swoim przykładem do jego uprawiania. Wynika to z oceny prezesa TKKF „Olimp” Legnica – Józefa Baściuka, który stwierdził w czasie pożegnania: „Miał szczególny dar w kontaktach z młodymi ludźmi. Potrafił dotrzeć do ich serc i umysłów. Szanował ich wolność, zyskując tym samym sympatię i oddanie. Potrafił zmobilizować ludzi do ciężkiego treningu. Wskazywał im drogę do sukcesu, był z nimi wtedy, gdy odnosili sukcesy, jak również w chwilach, gdy ponosili porażki” oraz w innym miejscu „Był człowiekiem upartym i wytrwałym, dlatego nie poddawał się nigdy, nie zakładał niepowodzenia i nie mówił, że nie podoła”.

Pan Doktor K. Dybek miał skryształizowane poglądy. Nie był związany z żadną partią polityczną.

Jako jedyny przedstawiciel Komitetu Wyborczego Wyborców Stowarzyszenia „Legnickie Forum Samorządowe” został wybrany do Rady Miasta. Działal jako niezrzeszony radny. Był wierny swoim poglądom i głosował według własnego sumienia, mając na uwadze dobro miasta i jego mieszkańców.

Wśród Jego najbliższych żegnały Go władze miasta Legnicy, Zarząd Dolnośląskiej Izby Aptekarskiej oraz Polskie Towarzystwo Farmaceutyczne Oddziału Wrocławskiego.

W dowód uznania za Jego dokonania i poświęcenie towarzyszyły Mu w Jego ostatniej drodze niezliczone rzesze Legniczan, wielu duchownych, orkiestra, poczty sztandarowe.

Cenię sobie wspólny okres współpracy z Panem Krzysiem – osobą poważaną i tak bardzo wysoko ocenianą przez środowisko farmaceutyczne i legniczan. Cieszę się z Jego sukcesów i szacunku, jakim był darzony.

Uznanie i pamięć ludzka jest bowiem najwyższą zapłatą za czyny człowieka.

Łączę się osobiście w smutku z Rodziną Pana Krzysia oraz Jego Najbliższymi i Przyjaciółmi.

Prof. dr hab. Aleksander A. Kubis

Otrzymano: 2014.01.28 · Zaakceptowano: 2014.02.07

Zawód technika farmaceutycznego

Damian Świeczkowski¹, Agnieszka Zimmermann²

¹ Studenckie Koło Naukowe Prawa Farmaceutycznego Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego

² Zakład Zarządzania w Pielęgniarstwie, Wydział Nauk o Zdrowiu, Gdański Uniwersytet Medyczny

Adres do korespondencji: Agnieszka Zimmermann, Zakład Zarządzania w Pielęgniarstwie, Gdański Uniwersytet Medyczny, ul. Dębinki 7, 80-952 Gdańsk, e-mail: agnieszkazimmermann@gumed.edu.pl

Pharmacy technician profession · Support staff in the pharmacy profession, which pharmaceutical technicians depending on the country is characterized by a different professional competences and responsibilities. The purpose of this article is to compare the situation in Poland, Great Britain and the United States. Polish model involves broad competence and professional qualifications. In the UK, there are greater demands on the educational process and the supervision and the work of technicians. The most conservative model of functioning should be considered in the United States, where the technician performs most of the tasks under the direct oversees a qualified pharmacist. The evolution of pharmaceutical professions seems to be inevitable, naturally lead to an increase in the role of the pharmacist as an advisor in the pharmacotherapy for the patient and the doctor. Thus, properly trained staff can help to improve the functioning of pharmacies in the future.

Keywords: pharmacy law, pharmacist, pharmacy technician.

© Farm Pol, 2014, 70(4): 208–214

Technicy farmaceutyczni są chętnie zatrudniani przez przedsiębiorców prowadzących apteki i stanowią coraz liczniejszą grupę pracowników polskich aptek [1]. Dokładna liczba osób wykonujących ten zawód nie jest znana, gdyż technicy nie mają swojego samorządu, co za tym idzie – nie mają obowiązku przynależności do jakiegokolwiek grupy reprezentującej ich interesy. W Polsce nie jest prowadzona także żadna ogólnokrajowa ewidencja techników farmaceutycznych, co uniemożliwia określenie dokładnej ich liczby i jednocześnie wyklucza nadzór państwowy nad należyty wykonywaniem omawianego zawodu. Dane Głównego Urzędu Statystycznego z 2009 r. mówią o około 22 tys. techników pracujących w aptekach i punktach aptecznych, nie uwzględniając osób zatrudnionych w przemyśle farmaceutycznym, zielarskim, chemicznym, hurtowniach

farmaceutycznych, a także w placówkach obrotu pozaaptecznego [2]. W 2000 r. powstał Związek Zawodowy Techników Farmaceutycznych Rzeczypospolitej Polskiej z siedzibą w Łodzi. Początkowo była to organizacja zrzeszająca techników farmaceutycznych będących pracownikami łódzkiego Cefarmu. Z biegiem lat związek przekształcił się w ugrupowanie zrzeszające techników farmaceutycznych pracujących w całej branży, czyli w aptekach szpitalnych, hurtowniach farmaceutycznych, zakładach przemysłu farmaceutycznego oraz w punktach aptecznych i aptekach ogólnodostępnych. Technicy mogą być także członkami innej organizacji zrzeszającej – Stowarzyszenia Magistrów i Techników Farmacji.

W dobie dynamicznego rozwoju nauk farmaceutycznych oraz pogarszającej się kondycji ekonomicznej polskich aptek uzasadnione jest postawienie pytania o aktualną rolę i status prawny technika farmaceutycznego w aptece. Poszukując odpowiedzi, trzeba dotknąć w szczególności sprawy jasnego rozgraniczenia kompetencji zawodowych techników i farmaceutów. Problem ten poruszany jest w środowisku aptekarskim, a także akademickim [3]. Światowa Organizacja Zdrowia (WHO) definiuje zawód technika farmaceutycznego (i pomocnika aptekarskiego), jako przedstawiciela personelu pomocniczego, którego głównym zadaniem jest pomoc w sprawowaniu czynności fachowych przez farmaceutów, jak również w wydawaniu leków i czuwaniu nad ich bezpiecznym przechowywaniem. WHO zaleca, aby technicy odbyli odpowiednie szkolenia przygotowujące do pracy w aptece [2].

Kształcenie techników farmaceutycznych, w odróżnieniu od kształcenia farmaceutów, nie zostało zharmonizowane w Unii Europejskiej, w związku z powyższym poszczególne państwa członkowskie mogą kreować system ich

kształcenia odpowiednio do potrzeb [2]. Zgodnie z polskim rozporządzeniem Ministra Edukacji Narodowej z dnia 23 grudnia 2011 r. w sprawie klasyfikacji zawodów szkolnictwa zawodowego (Dz.U. z 2012 r. poz. 7), kształcenie w tym zawodzie prowadzone jest na poziomie średnim w dwuletnich szkołach policealnych dla młodzieży (publicznych lub niepublicznych o uprawnieniach szkoły publicznej). Kształcenie techników farmaceutycznych, odbywające się w szkołach o profilu medycznym, obejmuje przedmioty praktyczne i teoretyczne, dotyczące farmakologii, mikrobiologii czy przygotowania leków. Naukę teorii uzupełniają zajęcia laboratoryjne, a także praktyki zawodowe odbywane w aptekach. Absolwent po ukończeniu szkoły i zdaniu egzaminu zawodowego, przeprowadzanego przez Okręgową Komisję Egzaminacyjną, otrzymuje dyplom technika farmaceutycznego, stanowiący potwierdzenie uzyskania kwalifikacji do wykonywania zawodu. Zgodnie z przepisami ustawy z dnia 7 września 1991 r. o systemie oświaty (tekst jednolity Dz.U. z 2004 r. nr 256, poz. 2572 ze zm.) – nadzór pedagogiczny nad policealnymi szkołami publicznymi, jak i niepublicznymi sprawuje kurator oświaty właściwy ze względu na miejsce, w którym znajduje się siedziba danej szkoły. Natomiast minister zdrowia w oparciu o przepisy tej ustawy zobowiązany jest do opiniowania wniosków szkół niepublicznych ubiegających się o uzyskanie uprawnień szkół publicznych o spełnieniu wymagań niezbędnych do realizacji kształcenia w zawodzie technika farmaceutycznego.

Za początek historii zawodu technika farmaceutycznego uważa się rok 1938, w którym zaczęła obowiązywać ustawa z dnia 25 marca 1938 r. o wykonywaniu zawodu aptekarskiego (Dz.U. nr 23, poz. 202), wprowadzająca zawód pomocnika aptekarskiego (art. 3 wymienionej ustawy). Kolejnym krokiem była ustawa z dnia 8 stycznia 1951 r. o aptekach (Dz.U. nr 1, poz. 2 ze zm.) i akty wykonawcze do niej (Rozporządzenie Ministra Zdrowia i Opieki Społecznej z dnia 17 czerwca 1952 r. w sprawie wykonywania czynności fachowych w aptekach otwartych oraz specjalnych kwalifikacji fachowych wymaganych od pracowników tych aptek (Dz.U. nr 30, poz. 205). Doprecyzowały one rolę personelu pomocniczego, wprowadzając zawód technika aptecznego. Zgodnie z powyższymi przepisami technik apteczny musiał ukończyć technikum apteczne i posiadać wykształcenie na poziomie siedmiu klas szkoły ogólnokształcącej, a także zdać egzamin na technika aptecznego według programu i na zasadach określonych przez ministra zdrowia. Dwuletni staż pracy w aptece dawał mu uprawnienia do wykonywania określonych czynności pod nadzorem

farmaceuty. Warto zauważyć, że jego kompetencje zawodowe ograniczone były do: sączenia leków płynnych, przelewania ich do butelek oraz korkowania bądź kapslowania, rozważania gotowej mieszaniny przeznaczonej na proszki, wsypywania jej do kapsulek bądź oplatek, a następnie pakowania. Ponadto technik mógł dzielić gotową masę przeznaczoną na pigułki bądź czopki, formować z niej leki czy też wydawać artykuły sanitarne oraz leki gotowe, których sprzedaż była dozwolona bez recepty, natomiast w punktach aptecznych mógł wydawać leki gotowe [4].

Dopiero w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 18 kwietnia 1956 r. w sprawie wykonywania czynności fachowych w aptekach oraz specjalnych kwalifikacji wymaganych od pracowników aptek (Dz.U. nr 13, poz. 66 ze zm.) pojawił się zawód technika farmaceutycznego, wraz z rozszerzonymi kompetencjami zawodowymi. Technikiem farmaceutycznym nazwano osobę, która ukończyła liceum farmaceutyczne lub technikum farmaceutyczne albo też nabyła uprawnienia technika aptecznego i wykształcenie na poziomie 11 klas szkoły ogólnokształcącej oraz złożyła z wynikiem dodatnim egzamin na technika farmaceutycznego według programu i na zasadach określonych przez ministra zdrowia. Innym sposobem zdobycia tytułu zawodowego technika farmaceutycznego było odbycie przed dniem 1 stycznia 1959 r. studiów na IV roku wydziału farmaceutycznego akademii medycznej i zatrudnienie w aptece przy wykonywaniu czynności fachowych w dniu wejścia w życie cytowanego rozporządzenia. Nabycie uprawnień technika farmaceutycznego stwierdzał organ do spraw zdrowia i opieki społecznej prezydium wojewódzkiej rady narodowej, właściwej ze względu na miejsce zatrudnienia. Technika farmaceutycznego wolno było zatrudniać przy samodzielnym wyrobieniu i wydawaniu leków w aptekach społecznych, szpitalnych (sanatoryjnych) i kolejowych oraz w punktach aptecznych, jeżeli po ukończeniu liceum (technikum) bądź złożeniu egzaminu pracował on w aptece społecznej, szpitalnej (sanatoryjnej) lub kolejowej przez 2 lata, w wymiarze 42 godzin tygodniowo, pod nadzorem osoby posiadającej prawo samodzielnego wykonywania w aptece czynności fachowych w pełnym zakresie.

W 1994 r., na podstawie rozporządzenia Ministra Zdrowia i Opieki Społecznej z dnia 27 lipca 1994 r. w sprawie czynności fachowych, które mogą być wykonywane w poszczególnych typach aptek przez osoby nie mające prawa samodzielnego wykonywania zawodu aptekarza (Dz.U. nr 95, poz. 464), do uprawnień technika farmaceutycznego wprowadzono ograniczenie wyłączające możliwość wydawania leków i substancji bardzo silnie działających oraz zawierających w swoim składzie

truciznę, środek odurzający lub psychotropowy. Powyższy akt prawny pod wpływem nowelizacji jednak zmienił swoje brzmienie i wykreślono sformułowanie „w czasie obecności aptekarza w aptece”, co ponownie wpłynęło na rozszerzenie kompetencji zawodowych techników i możliwość samodzielnego wydania również wymienionych powyżej substancji.

Sytuacja w Polsce – szerokie uprawnienia zawodowe

Badania wskazują, że pacjenci (78%) są świadomi podziału fachowego personelu apteki na magistrów farmacji i techników farmaceutycznych, ale nie zwracają na to uwagi (77%). W 20% przypadków pracownicy aptek nie noszą identyfikatorów świadczących o ich statusie zawodowym, jednak dla 55% pacjentów taka informacja jest istotna [5].

Ustawa z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (tekst jednolity Dz.U. z 2008 r. nr 45, poz. 271 ze zm., u.p.f.) w art. 91 definiuje zadania technika farmaceutycznego w aptece.

Technik farmaceutyczny, posiadający dwuletnią praktykę zawodową w aptece w pełnym wymiarze czasu pracy, może wykonywać w aptece czynności fachowe polegające na sporządzaniu, wytwarzaniu, wydawaniu produktów leczniczych i wyrobów medycznych, z wyjątkiem produktów leczniczych mających w swoim składzie:

- substancje bardzo silnie działające określone w Urzędowym Wykazie Produktów Leczniczych Dopuszczonych do Obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej,
- substancje odurzające,
- substancje psychotropowe grupy I-P oraz II-P.

Wykazy środków odurzających oraz substancji psychotropowych grupy I-P oraz II-P są wymienione w załącznikach do ustawy z dnia 29 lipca 2005 r. o przeciwdziałaniu narkomanii (tekst jednolity Dz.U. z 2012 r. poz. 124 ze zm.). W obrocie aptecznym znajdują się nieliczne tylko produkty lecznicze zawierające w swoim składzie substancje psychotropowe grupy II-P, np.: metylofenidat – *Concerta*, pentazocyna – *Fortral*. Technicy farmaceutyczni nie mogą zrealizować recepty na wyżej wymienione preparaty.

Natomiast jeśli chodzi o leki bardzo silnie działające, w Urzędowym Wykazie Produktów Leczniczych Dopuszczonych do Obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej produkty te nie są obecnie określone. Wykaz substancji bardzo silnie działających zamieszczony jest w Farmakopei Polskiej, która jednak nie stanowi źródła prawa, co skutkuje tym, że zamieszczony w niej spis ma charakter jedynie pomocniczy [6]. Obecnie w Urzędowym Wykazie Produktów Leczniczych Dopuszczonych do

Obrotu na terytorium RP nie ma mowy o wykazach A (substancje bardzo silnie działające), B (substancje silnie działające) czy N (narkotyczne). Obowiązujący Urzędowy Wykaz charakteryzuje produkty lecznicze tylko pod względem ich kategorii dostępności (OTC, Rp, Rpz, Lz, Rpw) [7]. Określenie „leku bardzo silnie działającego” nie ma zatem definicji prawnej. Przepis art. 91 ust. 1 odnoszący się do zakazu wydawania przez techników leków bardzo silnie działających pozostaje zatem w aktualnym stanie prawnym bezużyteczny i nie znajduje odzwierciedlenia w pracy technika farmaceutycznego.

Technicy farmaceutyczni, zgodnie z ustawą Prawo farmaceutyczne, mogą być odpowiedzialni za kierowanie punktami aptecznymi (art. 70 ust. 2b). Wymagany jest przy tym trzyletni staż pracy w aptece ogólnodostępnej. Technicy mogą także prowadzić sklepy zielarsko-medyczne [8].

Technik farmaceutyczny w aptece szpitalnej może wykonywać czynności pomocnicze przy sporządzaniu:

- leków do żywienia pozajelitowego, dojelitowego;
- leków w dawkach dziennych, w tym leków cytotatycznych;
- leków radiofarmaceutycznych;
- płynów infuzyjnych oraz
- roztworów do hemodializy i dializy otrzewnowej (art. 91 ust. 2 w związku z art. 86 ust. 3 pkt 1–4 oraz pkt 6).

Po zeszłorocznej nowelizacji u.p.f. technik może zgłaszać prezesowi Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych działania niepożądane produktu leczniczego (art. 91 ust. 2a).

Zgodnie z obowiązującym prawem technicy farmaceutyczni nie mają uprawnień do wydania leku na podstawie recepty farmaceutycznej (art. 96 ust. 2 u.p.f.).

Nie są uprawnieni do prowadzenia opieki farmaceutycznej, jest to bowiem usługa zarezerwowana dla zawodu farmaceuty (art. 2a ust. 1 pkt 7 ustawy z dnia 19 kwietnia 1991 r. o izbach aptekarskich – tekst jednolity Dz.U. z 2008 nr 136, poz. 856 ze zm. – u.i.a.). Opieka farmaceutyczna, zgodnie z definicją ustawową, polega na dokumentowanym procesie, w którym farmaceuta, współpracując z pacjentem i lekarzem, a w razie potrzeby z przedstawicielami innych zawodów medycznych, czuwa nad prawidłowym przebiegiem farmakoterapii w celu uzyskania określonych jej efektów poprawiających jakość życia pacjenta.

Technicy farmaceutyczni nie mogą także sporządzić odpisu recepty, chociaż taki odpis mogą zrealizować (§ 8 ust. 4 rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 8 marca 2012 r. w sprawie recept lekarskich – Dz.U. z 2012 r. poz. 124 ze zm.).

Tabela 1. Porównanie uprawnień zawodowych farmaceutów i techników farmaceutycznych pracujących w aptekach u.p.f – ustawa z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (tekst jednolity Dz.U. z 2008 r. nr 45, poz. 271 ze zm.). u.i.a – ustawa z dnia 19 kwietnia 1991 r. o izbach aptekarskich (tekst jednolity Dz.U. z 2008 r. nr 136, poz. 856 ze zm.).

Zakres uprawnień	Farmaceuta wykonujący zawód w aptece	Technik farmaceutyczny
Realizacja recept	bez ograniczeń co do rodzaju substancji leczniczych i rodzaju recepty	nie może zrealizować recepty na produkty lecznicze zawierające w swym składzie substancje bardzo silnie działające, substancje odurzające oraz substancje psychotropowe grupy I-P oraz II-P <i>art. 91 ust. 1 u.p.f.</i>
Opieka farmaceutyczna	należy do kompetencji zawodowych farmaceutów <i>art. 2a ust. 1 pkt 7 u.i.a.</i>	nie może prowadzić opieki farmaceutycznej
Zgłaszanie działań niepożądanych produktów leczniczych	zobowiązany do zgłaszania <i>art. 5b ust. 1 u.i.a.</i>	uprawniony do zgłaszania <i>art. 91 ust. 2a u.p.f.</i>
Recepta farmaceutyczna	możliwość wystawienia i zrealizowania recepty farmaceutycznej <i>art. 96 ust. 2 u.p.f.</i>	nie może wystawić recepty farmaceutycznej
Odpis recepty	możliwość wystawienia odpisu recepty <i>§ 8 ust. 4 rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 marca 2012 r. w sprawie recept lekarskich</i>	nie może sporządzić odpisu recepty, może zrealizować odpis recepty
Odmowa wydania leku	może odmówić wydania leku w sytuacji zagrożenia zdrowia lub życia <i>art. 96 ust. 4 u.p.f.</i>	może odmówić wydania leku w sytuacji zagrożenia zdrowia lub życia <i>art. 96 ust. 4 u.p.f.</i>
Podnoszenie kwalifikacji	obowiązek szkolenia ciągłego <i>art. 89e u.p.f.</i>	brak obowiązku prawnego
Ponoszenie odpowiedzialności zawodowej	farmaceuci ponoszą odpowiedzialność zawodową za czyny sprzeczne z przepisami prawa, etyką i deontologią zawodową przed sądem aptekarskim w ramach struktur samorządu zawodowego <i>art. 45 u.i.a.</i>	brak regulacji
Uzyskanie prawa wykonywania zawodu	postępowanie przewiduje wykazanie się nienaganną postawą etyczną, niezbędna jest rękojmia należytego wykonywania zawodu <i>art. 4 ust. 1 pkt 4 u.i.a.</i>	brak regulacji
Powrót do zawodu po tzw. przerwie w pracy w aptece	obowiązek przeszkolenia uzupełniającego <i>art. 17 u.i.a.</i>	brak regulacji
Tajemnica zawodowa	zobligowany prawem do przestrzegania tajemnicy zawodowej <i>art. 21 pkt 2 u.i.a.</i>	brak regulacji
Zakres czynności w aptece szpitalnej	pełen zakres usług farmaceutycznych	może wykonywać czynności pomocnicze przy sporządzaniu: – leków do żywienia pozajelitowego, dojelitowego, – leków w dawkach dziennych, w tym leków cytostatycznych, – leków radiofarmaceutycznych, – płynów infuzyjnych oraz – roztworów do hemodializy i dializy otrzewnowej <i>art. 91 ust. 2 w związku z art. 86 ust. 3 pkt 1–4 oraz pkt 6 u.p.f.</i>

Ustawa Prawo farmaceutyczne przyznaje technikowi farmaceutycznemu prawo odmowy wydania produktu leczniczego, jeżeli jego wydanie mogłoby zagrażać zdrowiu lub życiu pacjenta (art. 96 ust. 4).

Obowiązujące prawo nie przewiduje możliwości ponoszenia odpowiedzialności zawodowej za nienależyte wykonywanie zawodu przez techników farmaceutycznych. W sytuacji np. narażenia pacjenta na utratę zdrowia, ponoszą oni odpowiedzialność karną i cywilną. Farmaceuci tymczasem, którzy mają obowiązek przynależności do samorządu zawodowego, odpowiadają za swoje przewinienia także przed sądami korporacji. Sąd aptekarski względem farmaceuty może orzec karę upomnienia, nagany, zawieszenia prawa wykonywania zawodu

na okres od 3 miesięcy do trzech lat lub pozbawienia prawa wykonywania zawodu.

Farmaceuta (zatrudniony w aptece lub hurtowni farmaceutycznej) zobowiązany jest do podnoszenia kwalifikacji zawodowych poprzez uczestnictwo w ciągłym szkoleniu, celem aktualizacji posiadanego zasobu wiedzy oraz stałego dokształcania się w zakresie nowych osiągnięć nauk farmaceutycznych (art. 89e u.p.f.). Analogicznego obowiązku nie przewidziano natomiast w stosunku do techników farmaceutycznych.

Farmaceuta, aby otrzymać prawo wykonywania zawodu, musi wykazać się nienaganną postawą etyczną. W związku z tym w postępowaniu o wydanie prawa wykonywania zawodu przez okręgową radę aptekarską musi on przedstawić:

- orzeczenie lekarskie potwierdzające posiadanie stanu zdrowia pozwalającego na wykonywanie zawodu farmaceuty,
- oświadczenie o posiadaniu pełnej zdolności do czynności prawnych,
- informację z Krajowego Rejestru Karnego o niekaralności za przestępstwo umyślne przeciwko życiu lub zdrowiu,
- oświadczenie o korzystaniu z pełni praw publicznych (art. 4c ust. 1 u.i.a.).

Technicy farmaceutyczni z kolei nie przechodzą żadnego postępowania weryfikującego ich przydatność etyczną do zawodu.

Kolejna różnica pomiędzy zasadami wykonywania zawodu farmaceuty a zasadami wykonywania zawodu technika farmaceutycznego dotyczy powrotu do pracy zawodowej po tzw. przerwie. Farmaceuta, który nie wykonuje zawodu farmaceuty w aptece dłużej niż 5 lat w ciągu ostatnich 6 lat, a zamierza podjąć jego wykonywanie w aptece, ma obowiązek zawiadomić o tym właściwą okręgową radę aptekarską i odbyć przeszkolenie uzupełniające, trwające nie dłużej niż 6 miesięcy (art. 17 u.i.a.). Brakuje jakichkolwiek przepisów prawnych regulujących tę kwestię w stosunku do techników farmaceutycznych.

Członkowie samorządu aptekarskiego są obowiązani ponadto do przestrzegania zasad etyki i deontologii zawodowej, godnego zachowania i sumiennego wykonywania swoich obowiązków zawodowych (art. 21 pkt 1 u.i.a.).

Farmaceuci mają bezwzględny obowiązek zachowania w tajemnicy wiadomości dotyczących zdrowia pacjenta, uzyskanych w związku z wykonywaniem zawodu (art. 21 pkt 2 u.i.a.). Technicy farmaceutyczni natomiast nie są zobowiązani do przestrzegania tajemnicy zawodowej.

Model brytyjski – technik pod nadzorem farmaceuty

W większość europejskich krajów uprawnienia techników są znacznie ograniczone, a czynności fachowe przewidziane prawem mogą być realizowane tylko pod nadzorem licencjonowanego farmaceuty [6]. Podobnie jak w Polsce, sam tytuł chroniony jest prawem i używać może go tylko osoba, która zdobyła odpowiednie kwalifikacje.

Proces kształcenia techników jest wielostopniowy. Kurs trwa zazwyczaj 24 miesiące oraz wymaga przynajmniej częściowego zatrudnienia w aptece (14 godzin w tygodniu) [9]. W Wielkiej Brytanii wymagane jest ukończenie poziomu S/NVQ 3 (*Scottish/National Vocational Qualification*), który potwierdza uzyskanie odpowiednich kompetencji zawodowych lub też innych równoważnych kursów akademickich, m.in. *The National*

Certificate (NC) in Pharmacy Services. Dodatkowo niezbędne jest zdobycie odpowiedniej praktyki zawodowej. Zdobycie poziomu 3 umożliwia obok wydawania leków również udzielanie porad pacjentom, ale w ograniczonym zakresie. Możliwe jest to tylko pod nadzorem wykwalifikowanego farmaceuty. Posiadanie kwalifikacji na poziomie 2 daje możliwość jedynie wydawania produktów leczniczych.

Od 1 lipca 2011 r. wszyscy legalnie pracujący na terenie Wielkiej Brytanii technicy farmaceutyczni muszą być zarejestrowani w *General Pharmaceutical Council (GPhC)*.

Ostatnimi czasy na wyspach trwa dyskusja na temat rozszerzenia kompetencji zawodowych techników farmaceutycznych. Kontrowersje budzi szczególnie kwestia związana z realizacją recept lekarskich. Część farmaceutów pracujących w aptekach jest sceptycznie nastawionych do zwiększenia samodzielności techników w zakresie samodzielnej realizacji recept lekarskich bez nadzoru wykwalifikowanego farmaceuty. Inni podkreślają, że przy wykluczeniu leków szczególnie niebezpiecznych i silnie działających rozszerzenie uprawnień może przyczynić się do poprawy funkcjonowania aptek i poprawić relacje z pacjentem. Za niezwykle ciekawą należy uznać opinię personelu pomocniczego, który z jednej strony deklaruje chęć zmian, jednak również nie brakuje stwierdzeń, że wydawanie leków bez nadzoru farmaceuty byłoby niekomfortowe i niebezpieczne, w szczególności u pacjentów z polipragmazją lub cierpiących na schorzenia przewlekłe [10].

W Wielkiej Brytanii wielu farmaceutów podkreśla, że fizyczna obecność aptekarza jest krytycznym parametrem, mającym wpływ na bezpieczeństwo pacjenta. Przeciwnicy takiego twierdzenia podają przykłady innych krajów, w których z powodzeniem funkcjonują inne modele zapewniające odpowiednią jakość usłudze farmaceutycznej. Przykładem może być Holandia, gdzie nie jest konieczny bezpośredni nadzór nad dyspensowaniem leków przez techników, chociaż to właśnie farmaceuta ponosi główny ciężar odpowiedzialności. Pozostaje zatem otwarte pytanie o rozwiązania prawne mające na celu kodyfikację i ujednoczenie tej trudnej z punktu widzenia farmaceutów sytuacji [10].

Kolejnym ważnym problemem jest kwestia ustawicznego kształcenia pracowników aptek. Farmaceuci oraz technicy prezentują inny punkt widzenia dla procesu oceny ich aktywności zawodowej. W praktyce opracowanie jednolitego schematu jest w tym wypadku niemożliwe. Technicy pozostają bardziej otwarci i łatwiej akceptują zewnętrzną ocenę i proces rewalidacji ich pracy. Ma to prawdopodobnie związek z charakterem ich zadań, wykonywanych na co dzień pod nadzorem farmaceuty [11].

Model amerykański – bezpieczeństwo przede wszystkim

Model amerykański zawodu technika farmaceutycznego należy uznać za najbardziej konserwatywny, a sam zawód na tle regulacji europejskich za najmniej samodzielny. Większość czynności zawodowych technik może wykonywać tylko pod dokładnym i bezpośrednim nadzorem farmaceuty. Zawód ma więc charakter pomocniczy. Obecnie niemal 75% techników pracuje w aptekach ogólnodostępnych, 16% w szpitalach, pozostali natomiast w domach opieki, w instytucjach federalnych, rządowych lub militarnych [12].

Proces certyfikacji zależy od prawa stanowego, dlatego należy uznać go za mocno niejednolity i zróżnicowany. Warto zauważyć, że takie organizacje, jak: *American Society of Health-System Pharmacists* (ASHP) i *American Pharmacists Association* (APhA) są zwolennikami procesu standaryzacji [12]. Gdyby doszło do rozszerzenia kompetencji zawodowych techników w kierunku większego ich udziału w dyspensowaniu leków, farmaceuci mogliby skupić się na zarządzaniu procesem chorobowym, opiece farmaceutycznej, współpracy z lekarzami czy farmaceutycznych usługach kognitywnych. Taką ewolucję zawodów farmaceutycznych w dobie personalizacji terapii należy uznać za naturalną i pożądaną. Certyfikacja zawodu technika farmaceutycznego ma być rękomią odpowiedniej jakości ich pracy. Obecnie proces certyfikacji nie jest obowiązkowy, niemniej jednak w niektórych stanach jest wymagany prawem, m.in. w Luizjanie, Nowym Meksyku, Teksasie czy Wirginii. Proces oferowany jest przez 2 jednostki certyfikacyjne. Zakres tematyczny egzaminów jest ściśle określony i sprecyzowany. Podczas *Pharmacy Technician Certification Exam*, prowadzonym przez *Pharmacy Technician Certification Board* (PTCB), bada się wiedzę i umiejętności niezbędne do pomocy farmaceutom w ich codziennej praktyce (64% pytań), w 25% pytań sprawdza się znajomość procesów związanych z dystrybucją leków. Natomiast 11% pytań dotyczy zarządzania i otoczenia administracyjnego, które towarzyszy obiegowi produktów leczniczych. Proces certyfikacji jest odnawiany co 2 lata i wymaga przynajmniej 20 godzin dodatkowego kształcenia (w tym co najmniej 1 godziny w zakresie prawa farmaceutycznego). Drugim natomiast jest ExCPT, czyli *Exam for the Certification of Pharmacy Technician* oferowany przez *National Healthcareer Association* (NHA). Zawiera on 110 pytań wielokrotnego wyboru. Czas przeznaczony na rozwiązanie testu to 2 godziny. Wielu techników proces zdobywania certyfikatów

traktuje jako niezbędny element rozwoju zawodowego. Z roku na rok obserwowane jest coraz większe zainteresowanie pracodawców, którzy wspierają (również finansowo) pracowników podnoszących swoje kwalifikacje zawodowe [12].

Technicy farmaceutyczni a błędy aptekarskie

Krótki okres kształcenia przy szerokich kompetencjach zawodowych musi rodzić pytanie o wpływ takiej sytuacji na ilość błędów w sztuce aptekarskiej popełnianych przez personel pomocniczy. Warto jednak podkreślić, że literatura polska i europejska niemal milczy na ten temat. Brakuje wyników badań z tego zakresu. Natomiast w Stanach Zjednoczonych znane są przypadki, w których procesy karne zakończyły się wielomilionowymi odszkodowaniami. W 2000 r. w Wirginii technik farmaceutyczny niepoprawnie wpisał do komputera dawkę chlorowodoru imipraminy dla dziecka, w wyniku czego pacjent niestety zmarł. Rok później na Florydzie miała miejsce podobna sytuacja i dotyczyła dawki chlorowodoru metadonu. Sprawa okazała się bulwersująca, zwłaszcza gdy wykazano, że pracownik wcześniej nie przeszedł procesu certyfikacji. W 2002 r. w szpitalu w Massachusetts farmaceuta i technik źle rozcieńczyli maleinian enalaprilatu, co spowodowało u pacjenta nieodwracalne uszkodzenia neurologiczne. Wyplacono wtedy odszkodowanie w wysokości ponad 7 mln dolarów. W 2007 r. w Ohio zanotowano tragiczny przypadek śmierci dziecka, którą spowodowało nieprawidłowe przygotowanie przez technika farmaceutycznego roztworu chlorku sodu do wlewu dożylnego [13]. Sprawa wywołała dyskusję społeczną, skutkiem której była zmiana prawa i wprowadzenie obowiązkowego, stanowego procesu certyfikacji. W 2007 r. technik zrealizował receptę na warfarynę sodową z dawką większą niż przepisana, w wyniku czego pacjent zmarł. Odszkodowanie, które wypłacono rodzinie należy uznać za rekordowe, ponieważ osiągnęło wartość 33 mln dolarów.

Warto zauważyć, że proces certyfikacji znacznie zmniejsza ryzyko błędów i powoduje wzrost bezpieczeństwa pacjentów. Od lat kolejne stany w USA wprowadzają ten obowiązek dla techników farmaceutycznych, łącząc go z nakazem posiadania stosownej i udokumentowanej praktyki zawodowej [13].

Ewolucja zawodu technika

Niezaprzeczalny wydaje się fakt, że w ciągu najbliższych lat będzie następować ewolucja obowiązków zawodowych związanych z zawodami wykonywanymi w aptece.

Przerzucenie części obowiązków związanych z dyspensowaniem leków na techników może prowadzić do zwiększenia ilości czasu, jaki farmaceuta będzie mógł poświęcić sprawom klinicznym. Technicy mogą być również pomocni tutaj w zakresie wypełniania dokumentacji związanej z prowadzeniem opieki farmaceutycznej. W Nowej Zelandii systematycznie obserwowana jest ewolucja obowiązków zawodowych techników i farmaceutów [14]. Wielu techników pragnie tam rozszerzenia swoich uprawnień zawodowych w kierunku większego nacisku na dyspensowanie leków oraz doradztwo pacjentowi. Niemniej jednak obserwowany jest trend wśród personelu pomocniczego dążący do zachowania *status quo*, gdzie dalsze kształcenie uważane jest za zbyt wyczerpujące i zbędne. Badania wykazały, że 40% farmaceutów jest za utrzymaniem tradycyjnej roli aptekarza jako osoby dyspensującej leki. Tym samym proces rozszerzenia kompetencji zawodowych techników budzi spory sceptycyzm [14].

Przyszłość zawodu technika farmaceutycznego

Warto zastanowić się nad przyszłością zawodu technika farmaceutycznego. Konieczne wydaje się dokładne sprecyzowanie odrębnych kompetencji zawodowych farmaceuty i technika farmaceutycznego. Naczelna Rada Aptekarska (NRA) niemal rok temu ponowiła postulat zakończenia kształcenia w tym zawodzie [15]. Według przedstawicieli NRA tylko takie rozwiązanie pozwoli na utrzymanie określonych standardów jakości świadczonych usług farmaceutycznych, gwarantujących bezpieczeństwo terapii i właściwą jakość produktu leczniczego wydawanego pacjentom z apteki. Związek Zawodowy Techników Farmaceutycznych RP wielokrotnie podkreślał, że jest za ewolucją zawodu w stronę studiów licencjanckich na kierunku „technika farmaceutyczna”, czy skróceniu obowiązkowego stażu z 24 miesięcy do 12 praktyki zawodowej w aptece. Ministerstwo Nauki i Szkolnictwa Wyższego wobec propozycji wprowadzenia studiów licencjanckich przyjęło negatywne stanowisko. Resort uznał takie rozwiązanie za niemożliwe,

ponieważ 5,5-letni standard kształcenia na kierunku farmacja zgodny jest z wymaganiami Unii Europejskiej, a wprowadzenie dodatkowego kierunku studiów nie zmieniloby sytuacji zawodowej techników.

Otrzymano: 2014.03.17 · Zaakceptowano: 2014.03.22

Piśmiennictwo

1. Magowska A.: Nowa rola techników farmaceutycznych. Potrzeba radykalnych zmian, *Technik Farmaceutyczny w Aptece* 2009; 16-19.
2. Zimmermann A.: Apteka jako ośrodek świadczący opiekę farmaceutyczną – zagadnienia prawne, *Farmapress*, Warszawa 2010.
3. Polscy studenci farmacji wysłali petycję do Ministra Zdrowia!: <http://biotechnologia.pl/farmacja/aktualnosci/polscy-studenci-farmacji-wyslali-petycje-do-ministra-zdrowia,826> (stan z dn. 27 grudnia 2013 r.).
4. Historia zawodu, Związek Zawodowy Techników Farmaceutycznych RP: <http://www.zztf.eu/HISTORIA-ZAWODU.php> (stan z dn. 27 grudnia 2013 r.).
5. Zimmermann A., Czogala K., Nowak K., Pac J., Petrykowski B., Pietrzak B., Poniatowski P., Skibicki M., Szczapańska J., Świeczkowski D.: Apteka w służbie zdrowia publicznego – konfrontacja stanu świadomości społecznej z aktualną sytuacją prawną (abstrakt). XXII Naukowy Zjazd Polskiego Towarzystwa Farmaceutycznego. Wrzesień 2013.
6. Zimmermann A., Wengler L., Zimmermann R.: Status prawny Farmakopei, *Farmacja Polska* 2010, 66(9): 652-658.
7. Zimmermann A., Michalski B.: Kategorie dostępności produktów leczniczych, *Farmacja Polska* 2009, 65(6): 453-457.
8. Jendryczko B.: Status technika farmaceutycznego w aptece ogólnodostępnej na gruncie obowiązujących przepisów Prawa farmaceutycznego, *Technik Farmaceutyczny w Aptece* 2009, 1: 7-15.
9. Level 3 Diploma in Pharmacy Service Skills (NVQ) (QCF) with Accredited Technical Certificate (Underpinning Knowledge Programme): <http://www.buttercups.co.uk/website/website.nsf/lookupcontent/nvq-3-pharmacy-services-with-accredited-technical-certificate.html?opendocument> (stan z dn. 27 grudnia 2013 r.).
10. Bradley F., Schafheutle E. I., Willis S. C., Noyce P. R.: Changes to supervision in community pharmacy: pharmacist and pharmacy support staff views. *Health Soc Care Community*. Listopad 2013, 21(6): 644-654.
11. Potter H., Hassell K., Noyce P. R.: Pharmacists' and pharmacy technicians' views on a process of revalidation of pharmacy professionals in Great Britain. *Res Social Adm Pharm*. Marzec – Kwiecień 2013, 9(2): 142-154.
12. Alkhateeb F. M., Schields K. M., Broedel - Zaugg K., Bryan A., Snell J.: Credentialling of pharmacy technicians in the USA. *Int J Pharm Pract*. Sierpień 2011, 19(4): 219-227.
13. Myers Ch. E.: Opportunities and challenges related to pharmacy technicians in supporting optimal pharmacy practice models in health system, *Am J Health Syst Pharm*. Czerwiec 2011, 68(12): 1128-1136.
14. Braund R, Chesney KM, Keast EP, Ng L. J., Qi S., Samaranyaka S., Wang E.: Are all pharmacy staff interested in potential future roles? *Int J Pharm Pract*. Grudzień 2012, 20(6): 417-421.
15. NRA za likwidacją zawodowego kształcenia techników farmaceutycznych: <http://www.rynekzdrowia.pl/Farmacja/NRA-za-likwidacja-zawodowego-ksztalcenia-technikow-farmaceutycznych,128424,6.html> (stan z dn. 27 grudnia 2013 r.).

Mikrobiologiczne metody syntezy hormonów peptydowych i białkowych

Ewa Majewska, Lena Mordzak, Mariola Kozłowska

Szkoła Główna Gospodarstwa Wiejskiego w Warszawie, Wydział Nauk o Żywności, Katedra Chemii, Warszawa

Adres do korespondencji: Ewa Majewska, Szkoła Główna Gospodarstwa Wiejskiego w Warszawie, Wydział Nauk o Żywności, Katedra Chemii, ul. Nowoursynowska 159 C, 02-779 Warszawa, e-mail: ewa_majewska@sggw.pl

Wstęp

Hormony są substancjami chemicznymi, które są wydzielane przez gruczoły, tkanki lub grupę wyspecjalizowanych komórek. Ich zadaniem jest regulacja i sterowanie czynnościami różnych tkanek i narządów. Pod względem chemicznym jest to grupa silnie zróżnicowana, obejmująca pewną liczbę peptydów i białek, takich jak: insulina, hormon wzrostu, erytropoetyna czy parathormon.

Synteza chemiczna peptydów jest procesem niezwykle pracochłonnym i czasochłonnym. Wydajności są bardzo niskie, a oczyszczanie produktu powoduje dalszy, często drastyczny ubytek masy [1]. W syntezie peptydów bardzo obiecujące są metody enzymatyczne. Nie są one jeszcze szeroko stosowane, ponieważ są to reakcje stosunkowo powolne, ale w większości przypadków zapewniają dobre wydajności i 100% czystość chiralną produktu.

W przypadku długołańcuchowych peptydów, jakimi są hormony, jedyną realną drogą do ich produkcji, często na skalę przemysłową, są metody inżynierii genetycznej. Rekombinacja DNA oraz pokrewne techniki umożliwiają tworzenie organizmów o odmiennych właściwościach niż te posiadane przez macierzysty gatunek. Ze względu na dużą różnorodność produkowanych tą metodą hormonów w artykule przedstawiono kilka wybranych, które mają największe znaczenie z medycznego punktu widzenia, a ich produkcja została wdrożona na wielką skalę.

Najlepiej scharakteryzowanym i najczęściej używanym do produkcji rekombinowanych peptydów i białek szczepem bakterii jest *Escherichia coli*. System ekspresyjny *E. coli* może pociągać za sobą szybkie wytwarzanie biomasy, a warunki jakie trzeba do tego zapewnić nie wymagają dużych nakładów kosztów ani pracy. Bakteria ta jest wszechstronnie

Microbiological methods for peptide and protein hormones synthesis

The article presents microbiological methods for the peptide and protein hormones synthesis that are used in the growing world production of these compounds. Insulin and human growth hormone (hGH) are obtained in large quantities due to a large number of patients in need for treatment based on these hormones. In contrary, compounds such as insulin-like growth factor (IGF-1), erythropoietin (EPO) and parathormone are produced in a smaller scale, but their production constitute a fundamental contribution to overall peptide hormones production. The use of microorganisms for the synthesis of the aforementioned hormones has many advantages, such as high production yields or lack of immunogenicity during treatment. Therefore, constant research on the improvement of the production of these hormones on a large scale with the use of microorganisms is being done.

Keywords: insulin, growth hormone, erythropoietin, microorganisms.

© Farm Pol, 2014, 70(4): 215–223

wykorzystywana ze względu na możliwość klonowania niezliczonej liczby wektorów, jak również na dużą liczbę występujących szczepów. Główną wadą produkcji peptydów przez komórki *E. coli* jest limitowana ilość wydzielanych białek i peptydów w szczepie, jak i ograniczona ilość miejsca w przedziałach komórkowych, takich jak periplazm. Ponadto może zachodzić szybka degradacja rekombinowanego białka w przestrzeni międzykomórkowej.

W produkcji peptydowych oraz białkowych hormonów wykorzystuje się również drożdże zawierające rekombinowane DNA. Drożdże produkują wiele różnych białek, które mogą funkcjonować poza ich komórkami. Dzięki temu stają się one coraz bardziej odpowiednimi organizmami do produkcji leków i produktów farmaceutycznych. Droga ekspresji białek w drożdżach jest bardzo podobna do ekspresji u ssaków, mają one zdolność do fałdowania białek

do aktywnie czynnych struktur, procesów proteolitycznych i glikozylacji. W produkcji rekombinowanych białek heterologicznych największe znaczenie mają takie gatunki drożdży, jak: *Saccharomyces cerevisiae*, *Pichia pastoris*, *Pichia methanolica*, *Hansenula polymorpha* czy *Kluyveromyces lactis*.

Drożdże *Saccharomyces cerevisiae* są znakomitym organizmem dla ekspresji białek i peptydów heterologicznych, zarówno na skalę laboratoryjną, jak i przemysłową. Nie produkują toksycznych związków, a użycie ich w wielu gałęziach przemysłu spożywczego powoduje, że są coraz częściej i chętniej używane jako szczep w produkcji farmaceutyków, włączając w to insulinę i jej analogii.

Obok szczepu *Saccharomyces cerevisiae* jednym z najczęściej używanych gatunków drożdży w heterologicznej produkcji peptydów i białek jest *Pichia pastoris*. Główną zaletą tych drożdży jest możliwość produkcji białek z wysoką wydajnością, ponadto koszty związane z produkcją są niższe niż w przypadku użycia innych systemów ekspresyjnych. Szczep *Pichia pastoris* jest zdolny do obróbki posttranslacyjnej białek, dzięki czemu możliwa jest produkcja białek, peptydów czy innych cząsteczek mających właściwą strukturę przestrzenną, która warunkuje ich aktywność biologiczną. Z uwagi na to, że proces glikozylacji przeprowadzany przez *P. pastoris* nie jest całkowicie zgodny z procesem zachodzącym w komórkach człowieka, istnieje możliwość wyprodukowania białek, które mogą zostać rozpoznane jako obce i wywołać odpowiedź immunologiczną, dlatego istnieje konieczność dodatkowej obróbki produktu przed wykorzystaniem go w celach terapeutycznych.

Mikrobiologiczne metody produkcji insuliny

Cząsteczka insuliny ludzkiej jest zbudowana z dwóch łańcuchów: łańcucha A, składającego się z 21 reszt aminokwasowych, oraz łańcucha B, w którym znajduje się 30 takich reszt. Oba łańcuchy połączone są dwoma mostkami disiarczkowymi, a w łańcuchu A znajduje się dodatkowy mostek S-S. W procesie biosyntezy insulina powstaje z nieaktywnego prekursora – proinsuliny, składającej się z 86 reszt aminokwasowych. Podczas wydzielenia insuliny w komórkach beta wysp Langerhansa 35 aminokwasowy fragment przyłączony w proinsulinie pomiędzy łańcuchem A i łańcuchem B – nazywany peptydem C – jest odcinany i powstaje aktywna forma hormonu [2].

Przez dekady nie udało się wyprodukować insuliny innym sposobem niż ekstrakcja z trzustek zwierzęcych (bydłęcych i wieprzowych) i oczyszczenie [3]. Dopiero we wczesnych latach osiemdziesiątych biotechnolodzy zrewolucjonizowali jej syntezę,

przez użycie do tego celu mikroorganizmów. Dzięki metodom inżynierii genetycznej w 1982 r. powstał pierwszy produkt farmaceutyczny – rekombinowana insulina ludzka. Od tego czasu większość firm farmaceutycznych zaprzestała ekstrakcji zwierzęcej insuliny, a wszelkie badania i udoskonalenia skupiły się na syntezie ludzkiej insuliny i jej analogów metodami rekombinacji genetycznej z użyciem mikroorganizmów.

Od lat 80. XX wieku ludzka insulina produkowana jest masowo za pomocą genetycznie modyfikowanej bakterii *Escherichia coli* i drożdży *Saccharomyces cerevisiae* [4].

Produkcja insuliny z użyciem szczepów bakterii *Escherichia coli*

W masowej produkcji ludzkiej insuliny w komórkach bakterii *E. coli* wykorzystuje się dwie metody otrzymywania tego hormonu. Pierwsza z nich polega na otrzymywaniu oddzielnych łańcuchów A i B, które następnie są łączone na drodze chemicznej. Druga metoda opiera się na wytworzeniu proinsuliny, która w następnym etapie jest enzymatycznie przekształcana w insulinę. Proinsulina jest najczęściej produkowana jako połączenie z innym białkiem odpowiedzialnym za kierowanie produktu rekombinowanego genu w stronę powstawania ciałek inkluzyjnych [4].

Produkcja insuliny oparta na oddzielnej syntezie łańcuchów A i B

Metoda polegająca na oddzielnej syntezie dwóch łańcuchów insuliny A i B okazała się sukcesem i została dokładnie opracowana w laboratoriach Genentechu i Eli Lilly, które później zapoczątkowały masową produkcję insuliny właśnie w oparciu o tę metodę. Każdy z łańcuchów insuliny jest produkowany jako białko sfuzjowane z β -galaktozydazą. Proces odbywa się w oddzielnych tankach fermentacyjnych przy użyciu transformowanej *E. coli*, w której umieszcza się plazmid zawierający informację genetyczną dla łańcucha A lub B. Produktem genu dla jednego z łańcuchów przyłączonego do genu dla β -galaktozydazy jest ciało inkluzyjne wydzielane do cytoplazmy komórek *E. coli*. Metoda, dzięki której możliwe jest usunięcie pożądanego białka z ciałek inkluzyjnych jest prawnie zastrzeżoną informacją. Wiadomo natomiast, że następnym krokiem jest chemiczne odłączenie enzymu β -galaktozydazy, łącznie z przylegającą do niego resztą aminokwasową metioniny. Po oczyszczeniu mieszaniny wydzielonych związków otrzymuje się osobno łańcuch A i łańcuch B. Następnie łączy się te dwa nieaktywne jeszcze peptydy i składa w biologicznie czynną postać insuliny [4].

W związku z dużymi rozmiarami białka β -galaktozydazy, zawierającego ok. 1000 reszt

aminokwasowych, i połączonego z nim jednego z łańcuchów insuliny, zbyt szybko dochodzi do etapu terminacji translacji i w rezultacie wytwarzane są niekompletne łańcuchy insuliny. Rozwiązaniem tego jest użycie operonu tryptofanowego zamiast operonu laktozowego dla β -galaktozydazy, ponieważ dzięki temu białko fuzyjne, jakie się otrzymuje, jest mniejsze. Powoduje to przynajmniej dziesięciokrotne zwiększenie ekspresji polipeptydu w porównaniu z genem dla insuliny umieszczonym w operonie laktozowym. Operon tryptofanowy jest aktywny, kiedy w pożywce lub podłożu, w którym żyje bakteria *E. coli*, brakuje tryptofanu. Na początku produkcji maksymalnie zwiększa się pojemność komórki *E. coli*, zapewniając jej odpowiednie warunki i ilości tryptofanu do wzrostu. W momencie kiedy komórki są już na tyle duże by pomieścić większe ilości insuliny, medium fermentacyjne pozabawia się tryptofanu, co zapoczątkowuje syntezę enzymów z operonu tryptofanowego i insuliny. Produkcja insuliny w postaci nierozpuszczalnych ciałek inkluzyjnych opóźnia albo nawet powstrzymuje przed proteolityczną degradacją otrzymanego produktu podczas dalszego procesu [4].

Po zakończonym procesie fermentacji komórki bakteryjne są wydobywane z płynu hodowlanego i rozrywane w celu wydobycia z nich ciałek inkluzyjnych. Ciałka inkluzyjne są dokładnie oddzielane od pozostałości po komórce *E. coli*. W kolejnym etapie odcina się łańcuchy A lub B insuliny z połączeń Trp-LE'-Met-łańcuch A lub Trp-LE'-Met-łańcuch B, gdzie Trp-LE' jest enzymem kodowanym przez gen strukturalny Trp E operonu tryptofanowego [4].

Modyfikacją wyżej opisanej metody otrzymywania insuliny jest metoda produkcji opisana przez M. Schmidta i współl. [5]. Zakłada ona użycie szczepów bakterii *E. coli* i plazmidu ze zmutowaną wersją genu dla γ -interferonu. Sekwencje nukleotydowe genów dla łańcucha A i B z dodanym kodonem metioniny ATG na końcu 5' zostały oddzielnie przyłączone do końca 3' zmutowanego genu. Dodany na końcu 5' kodon ATG umożliwia chemiczne usunięcie łańcuchów insuliny z białka fuzyjnego.

Produkcja insuliny oparta na syntezie w postaci proinsuliny

Ta metoda produkcji insuliny jest preferowana w produkcji na skalę przemysłową ze względu na tylko jedną fermentację i łatwiejsze oczyszczanie, jak również dlatego, że proces ten jest bardziej wydajny od metody, w której tworzy się oddzielnie każdy z łańcuchów insulinowych. Ta proinsulinowa droga wytwarzania insuliny została skomercjalizowana przez Eli Lilly Company wraz z laboratorium Genentech w 1986 roku. Od tego czasu produkują one insulinę pod nazwą Humulin, która była

pierwszym preparatem insulinowym, otrzymywanym poprzez rekombinację genetyczną, zatwierdzonym do medycznego użycia [4]. Produkcja insuliny otrzymywanej poprzez tworzenie proinsuliny, jest również prowadzona przez polską firmę biotechnologiczną Bioton.

Doskonaleniem tej metody produkcji zajmowały się różne laboratoria, dzięki którym opracowano najlepszą metodę otrzymywania insuliny. Z powodu dużej konkurencji na rynku biomedycznym, dokładne informacje na temat produkcji nie są udostępniane.

Pierwsze eksperymenty nad produkcją rekombinowanej insuliny sugerowały, że wydzielana na zewnątrz komórek proinsulina powinna być bardziej stabilna niż proinsulina produkowana wewnątrzkomórkowo. Jednak późniejsze badania udowodniły, że wydzielana na zewnątrz komórki proinsulina jest tak samo wrażliwa na proteolityczną degradację, jak proinsulina wydzielana do cytoplazmy komórki. W rezultacie opracowano nowe konstrukty genowe, które miały zapewnić stabilność wydzielanych peptydów oraz białek. Okazało się jednak, że najbardziej stabilizujący efekt, zapobiegający proteolizie wydzielanych produktów, ma wewnątrzkomórkowa nadekspresja proinsuliny, prowadząca do powstania agregatów – ciałek inkluzyjnych. Fuzja genu kodującego pożądane białko hormonalne z genem kodującym białko fuzyjnego partnera stała się racjonalną drogą do otrzymania niezbyt kosztownego procesu produkcji. Zwiększony poziom ekspresji, stabilizacja produktu i efektywne oczyszczanie poprzez chromatografię powinowactwa to tylko niektóre z korzyści, jakie zostały osiągnięte przez strategię połączenia genów.

Opisano wiele różnych bakteryjnych wektorów ekspresyjnych używanych do produkcji proinsuliny. Jednak najczęściej używanych jest kilka, a mianowicie wiązanie prekursora insuliny z peptydami, takimi jak: β -galaktozydaza, glutation-S-transferaza, białko wiążące maltozę czy sekwencja heksahistydynowa. W tych systemach ekspresja genów każdego ze sfuzjowanych białek jest kontrolowana przez *tac*, *lac* lub *trp* promotory [6].

W Instytucie Biotechnologii i Antybiotyków w Warszawie, w Zakładach Farmaceutycznych Ibatech oraz w spółce Bioton również opracowano technologię wytwarzania rekombinowanej insuliny ludzkiej. Podstawą tej produkcji jest szczep *Escherichia coli* zawierający plazmid z fragmentem DNA kodującym zmodyfikowaną proinsulinę. Sekwencja DNA kodująca prekursor jest dołączona do zmodyfikowanego fragmentu genu ludzkiej dysmutazy ponadtlenkowej Cu/Zn (SOD). Białko fuzyjne – pre-mini-proinsulina – jest syntetyzowana w *E. coli* w procesie biosyntezy w postaci ciałek inkluzyjnych, które się następnie izoluje i poddaje

foldingowi. Otrzymana rekombinowana insulina ludzka ma czystość rzędu 99% i jest identyczna z hormonem wytwarzanym w ludzkiej trzustce.

Nilsson i współ. także opisali otrzymywanie proinsuliny wytwarzanej wewnątrzkomórkowo w postaci ciałek inkluzyjnych [7]. Proinsulina produkowana według ich metody była przyłączona do dwóch domen wiążących IgG (domeny ZZ) wyizolowanych z tzw. białka A pochodzącego z bakterii z rodzaju *Staphylococcus*. Otrzymali oni ekspresję tego białka na poziomie 3 g/l kultury. Do odzysku czystej proinsuliny w postaci białka fuzyjnego wykorzystali chromatografię powinowactwa do IgG. W swojej pracy użyli szczepu *E. coli* O17 i plazmidu pTrpZZ-R-proinsulin, zawierającego IgG wiążące domeny ZZ przyłączone do genu dla ludzkiej proinsuliny. Ponadto plazmid został tak skonstruowany, by nosił gen odporności na kanamycynę, a inicjacja transkrypcji była pod kontrolą promotora operonu tryptofanowego.

W 2007 r. został odkryty nowy sposób wytwarzania proinsuliny do przestrzeni periplazmatycznej komórki *E. coli*, który polega na wytwarzaniu jej w postaci białka fuzyjnego, w skład którego wchodzi białko o nazwie ekotylna (*ecotin*, czyli *E. coli trypsin inhibitor*) [8]. Ekotylna jest małym białkiem (16 kDa), szeroko działającym inhibitorem proteaz serynowych. Zawiera ona jedno wiązanie disiarczkowe i jest nadzwyczajnie stabilna, co powoduje również zwiększoną stabilność białka fuzyjnego i łatwiejsze jego późniejsze wydobycie i oczyszczenie.

Proinsulina wytwarzana przez genetycznie zmienione komórki *E. coli* nie ma prawidłowo związanych mostków disiarczkowych. Mostki disiarczkowe występujące w insulynie ludzkiej tworzy się przez produkt pośredni. Grupę cysteinową proinsuliny zabezpiecza się grupą zabezpieczającą siarkę, np. jako S-sulfonian, następnie w obecności ditionitritolu zachodzi tioliza wiązania S-SO₃⁻, z równoczesnym utworzeniem ugrupowań disulfidowych. Przekształcenie prekursora insuliny w czynną insulinę jest dokonywane poprzez proteolityczne usunięcie peptydu C z użyciem trypsyny lub karboksypeptydazy B [9].

Produkcja insuliny z użyciem szczepów drożdży

Produkcja insuliny przy użyciu drożdży odbywa się najczęściej z udziałem szczepów *Saccharomyces cerevisiae* oraz *Pichia pastoris* [10, 11]. Rekombinowaną insulinę ludzką otrzymuje się w postaci proinsuliny.

Wysoka ekspresja proinsuliny w komórkach drożdży *S. cerevisiae* nie pociąga za sobą jej wysokiej sekrecji. Jednak ekspresja cDNA kodującego proinsulinę z delecją reszty aminokwasowej treoniny

w postaci białka fuzyjnego, w którym jest ona połączona z α -czynnikiem pochodzącym z *S. cerevisiae*, powoduje zwiększenie sekrecji prawidłowo sfałdowanego peptydu do medium hodowlanego. Przekształcenie proinsuliny w insulinę następuje w wyniku przzerwania wiązania między proinsuliną i białkiem fuzyjnym oraz wycięcia z niej peptydu C. Odbywa się to dzięki drożdżowemu enzymowi karboksypeptydazie C oraz Kex2 endoproteazie lub jej analogom stworzonym celowo na potrzeby produkcji [10].

Firma farmaceutyczna Novo Nordisk, we współpracy z Chiron Corp., jako pierwsza zaproponowała tworzenie insuliny z użyciem drożdży *S. cerevisiae*. Metoda ta polegała na produkcji pojedynczego łańcucha zmodyfikowanej genetycznie, krótszej wersji proinsuliny, tzw. miniproinsuliny, jako prekursora insuliny. Skrócona proinsulina została stworzona poprzez zastąpienie peptydu C krótszym, wysoko dopasowanym peptydem łączącym, który jest później wycinany przy pomocy karboksypeptydazy B. Niezmierną zaletą tej produkcji insuliny w komórkach drożdżowych jest to, że produkują one insulinę z prawidłowo zsintetyzowanymi wiązaniami disulfidowymi w jej cząsteczce [10].

Trochę inną metodę produkcji z udziałem *S. cerevisiae* zaproponowali Tottrup, Carlsen i współ. Opracowali oni metodę fermentacji okresowej, podczas której namnożone drożdże produkowały proinsulinę jako białko fuzyjne SOD-PI (*superoxide dismutase-human proinsulin*). Wydajność tego procesu była znacząca i w warunkach półlaboratoryjnych wynosiła 1500 mg/litr. Metoda ta została zaakceptowana do przemysłowej produkcji, jednak nie odniosła zamierzonego skutku ze względu na fakt, że wydajność tworzonego produktu często była niższa od zakładanej [12].

Proinsulina ulega ekspresji w komórkach *P. pastoris* przy użyciu innych genów niż w przypadku *S. cerevisiae*. Zakodowanie proinsuliny pozbawionej jednej reszty aminokwasowej treoniny i skrócenie genu dla peptydu C pozwala na efektywną sekrecję w komórkach tych drożdży [10, 13].

Proinsulina otrzymywana z udziałem *P. pastoris* może być produkowana w postaci zewnątrzkomórkowo wydzielanego białka fuzyjnego połączonego z produktem genu HBsAg. Podczas tego procesu komórki rosną w fermentorze z użyciem standardowego medium hodowlanego z małą ilością soli, lecz wysoką koncentracją glicerolu. Po jego wykorzystaniu indukuje się powstawanie produktu przez dodanie metanolu i przetrzymywanie komórek w takich warunkach. Następnie przerywa się proces, komórki usuwa się poprzez wirowanie, a cenny supernatant poddaje procesom, takim jak w przypadku wydzielania proinsuliny z komórek bakteryjnych [10, 13].

Mikrobiologiczne metody syntezy hormonu wzrostu

Hormon wzrostu (*growth hormone*, GH lub somatotropina) jest polipeptydem wydzielanym przez komórki przedniego płata przysadki, zwane somatotropami. Ludzki hormon wzrostu (*human growth hormone*, hGH) składa się ze 191 reszt aminokwasowych i zawiera dwa mostki disiarczkowe. Na świecie wytwarza się nie tylko ludzki hormon wzrostu, lecz także kozi oraz psi, które mają zastosowanie w leczeniu weterynaryjnym. W Polsce klasycznymi i uznanymi wskazaniami do stosowania ludzkiego hormonu wzrostu u dzieci są takie przypadłości i choroby, jak: somatotropinowa niedoczynność przysadki, zespół Turnera czy niedobór wzrostu w przebiegu przewlekłej niewydolności nerek [14].

Produkcja ludzkiego hormonu wzrostu z użyciem bakterii *Escherichia coli*

Pierwsze metody produkcji hormonu wzrostu zostały opracowane dla hormonu szczurzego [15]. Naukowcom w 1977 r. udało się sklonować gen szczurzego GH (rGH) na podstawie mRNA i wstawić go do plazmidu, w którym był pod kontrolą genu dla β -laktamazy. Następnie plazmid ten wtransformowano w komórkę *Escherichia coli*, gdzie nastąpiła ekspresja białka fuzyjnego zawierającego rGH.

Początkowo rekombinowany ludzki hormon wzrostu był otrzymywany metodą podobną do produkcji rGH, lecz dość szybko stworzono lepszą metodę, bazującą na technologii kowalencyjnych połączeń syntetycznej sekwencji DNA, kodującej pierwsze 23 reszty aminokwasowe hGH, z fragmentem cDNA, który koduje sekwencję hGH od 24 do 191 reszty. Otrzymany gen wstawił do plazmidu, gdzie znajdował się pod kontrolą operonu laktozowego, a plazmid wtransformowano w odpowiedni szczep bakterii *E. coli*, który produkował ludzki hormon wzrostu z wysoką wydajnością [15].

Aktualnie ekspresja dojrzałego hormonu wzrostu w komórkach *E. coli* została zmodyfikowana. Ze względu na fakt, że organizmy odmienne od komórek eukariotycznych nie posiadają właściwego mechanizmu odcięcia peptydów liderowych, gen dla hGH został zmodyfikowany tak, że pierwsze reszty aminokwasowe rekombinowanego hormonu nie odpowiadają pierwszym resztom aminokwasowym w naturalnym hormonie. Modyfikowane formy rekombinowanego hormonu mają na N-końcu albo dodatkową resztę aminokwasową, którą jest często metionina lub zamienioną resztę aminokwasową na inną. Takie zmiany budziły wątpliwości, czy aktywność rekombinowanego hormonu będzie identyczna z naturalnym. Jednak liczne badania

potwierdziły aktywność biologiczną rekombinowanego hormonu [15].

hGH jest produktem genu *hGH-N*. Wysoka ekspresja tego genu może być zapewniona w komórkach *E. coli* przez użycie procedur produkcji zapewniających optymalne warunki zarówno dla transkrypcji, jak i translacji genu lub produkcję do cytoplazmy komórki w postaci białka fuzyjnego. Produkcja do cytoplazmy nie jest zbyt korzystna ze względu na wysoki poziom akumulacji produktu, często prowadzący do powstawania nierozpuszczalnych agregatów białkowych. Alternatywny system ekspresji został oparty na sekrecji pożądanego produktu do przestrzeni periplazmatycznej *E. coli*. W systemie tym otrzymywane jest białko rozpuszczalne i dokładnie sfałdowane. Sekrecja ta została osiągnięta przez dołączenie sekwencji peptydu sygnałowego do genu dla ludzkiego hormonu wzrostu. Peptyd sygnałowy jest zwykle krótką sekwencją aminokwasową, którą można łatwo odciąć od właściwego produktu i która zapewnia translokację białka sekrecyjnego przez membrany.

W swojej publikacji Soares i współ. przetestowali cztery peptydy sygnałowe powodujące produkcję hGH w postaci białka fuzyjnego do przestrzeni periplazmatycznej: DsbA, npr, STH i pochodnej naturalnego peptydu sygnałowego hGH [16]. Przyłączone zostały one do genu dla ludzkiej somatotropiny i wklonowane w bakteryjny wektor zawierający fagowy promotor λP_L . Dzięki temu wzrosła wydajność przeprowadzonej fermentacji.

Pomimo prac nad ulepszeniem przemysłowej produkcji rekombinowanego hGH, nadal największe znaczenie ma tworzenie tego hormonu w postaci ciałek inkluzyjnych do cytoplazmy komórki [17]. Jest to uwarunkowane dokładną znajomością tego procesu, a co najważniejsze, wysoką wydajnością tworzenia ciałek inkluzyjnych.

Ogólnie proces produkcji ludzkiego hormonu wzrostu niewiele różni się od produkcji proinsuliny. Istnieją jednak różnice w konstrukcji odpowiedniego wektora plazmidowego oraz wyboru promotora, pod którego kontrolą znajduje się ekspresja genu. Ponadto procesy fermentacji oraz późniejszej izolacji i oczyszczania ciałek inkluzyjnych produktu, a następnie solubilizacji i kolejnych etapów oczyszczania mogą być przeprowadzane w warunkach bardzo zbliżonych do produkcji insuliny w metodzie proinsulinowej.

Produkcja ludzkiego hormonu wzrostu z użyciem szczepów drożdży

Wzmianki o wytwarzaniu hormonu wzrostu w komórkach drożdży *Saccharomyces cerevisiae* pochodzą z połowy lat 80. XX wieku. W 1991 r. Won i współ. otrzymali hormon wzrostu przy użyciu transformowanych komórek drożdżowych,

używając do tego celu wektora zawierającego gen dla hGH, którego ekspresją kierował promotor ADH/GAP [18]. Otrzymane agregaty białkowe były następnie poddawane takim procesom, jak: solubilizacja i oczyszczanie przez zmiany pH, które prowadziły do znacznego usunięcia substancji zanieczyszczających.

Rekombinowany hGH może być syntetyzowany przez *Saccharomyces cerevisiae* również jako forma met-hGH. Podczas późniejszych procesów oczyszczania końcowa reszta aminokwasowa metioniny jest przekształcana przez specyficzną aminopeptydazę. Część met-hGH jest oporna na działanie tego enzymu i zostaje przekształcona w N^α-acylowane formy. Badania pokazały, że aktywność biologiczna N^α-acylowanej formy, jak i naturalnego hormonu są identyczne [19].

Ludzki hormon wzrostu może być produkowany przez drożdże *Pichia pastoris* pod kontrolą różnych promotorów, najczęściej wspominane są AOX1 oraz HIS4. Fermentacja zachodzi w warunkach dużej gęstości, w zwykłym medium hodowlanym wzbogaconym solami mineralnymi, a w późniejszym etapie metanolem. Rekombinowane białko może być w tych warunkach wydzielane do cytoplazmy komórki, przestrzeni periplazmatycznej lub również do medium hodowlanego. To ostatnie zostało uzyskane przez naukowców w doświadczeniu, do którego, poza silnym promotorem, użyto czynnika α z sekwencji sygnałnej z *Saccharomyces cerevisiae*, pozwalającej na właściwą sekrecję białka fuzyjnego do medium hodowlanego [20].

W 2008 r. Çalik i współ. opracowali metodę rekombinacji drożdży *P. pastoris*, tak by wytwarzały somatotropinę z dużą wydajnością i możliwością łatwego oczyszczania [21]. W pierwszym etapie cDNA dla hGH zostało powielone z odpowiedniego szczepu *E. coli* zawierającego plazmid wyposażony w gen hGH. Podczas powielania cDNA dla hGH do końca 5' dobudowano dodatkowe nukleotydy. Na końcu 5' znalazło się miejsce cięcia dla enzymu restrykcyjnego EcoRI, sekwencja kodująca ogonek histydynowy oraz sekwencja rozpoznawana przez czynnik Xa. Dodatek nukleotydów do sekwencji dla ludzkiego hormonu wzrostu miał na celu ułatwienie procedury oczyszczenia produktu, co było głównym założeniem eksperymentatorów. Przygotowany fragment DNA umieszczono w wektorze plazmidowym pPICZ α A, po uzyskaniu odpowiedniej ilości konstruktów pPICZ α A::hGH, użyto go do transformacji szczepu X-33 *P. pastoris*. Po hodowli tak powstałego szczepu drożdży, medium pohodowlane zagęszczono, a pożądaný produkt wyizolowano z roztworu dzięki powinowactwu tagującego ogonka histydynowego do immobilizowanych jonów metali (*immobilized metal ion affinity chromatography*, IMAC). Fragmenty produktu

zostały następnie usunięte przez działanie czynnika Xa. Wydajność wytworzonego hormonu wynosiła 115 mg na litr medium hodowlanego, co w porównaniu z wcześniej uzyskanymi wydajnościami dochodzącymi do 190 mg na litr medium hodowlanego nie było wysokim rezultatem (w porównaniu do doświadczenia Ecamilla-Trevino, gdzie wydajność po 48 godz. indukcji metanolem wyniosła 49 mg/l, wydajność otrzymana przez Çalik i współ. jest znaczna). Należy jednak zaznaczyć, że proces nie był całkowicie zoptymalizowany, dlatego trwają prace nad udoskonaleniem procedury, ponieważ może dać to szansę na użycie tego zmodyfikowanego genetycznie szczepu *P. pastoris* w produkcji przemysłowej.

Mikrobiologiczne metody produkcji insulinopodobnego czynnika wzrostu-1

Insulinopodobny czynnik wzrostu 1, zwany IGF-1 lub somatomedyną C, jest polipeptydowym hormonem regulującym proliferację i różnicowanie szerokiego spektrum komórek organizmu ludzkiego. Składa się z 70 reszt aminokwasowych powiązanych trzema wiązaniami disiarczkowymi. IGF-1 ma duże znaczenie w terapii genowej, dlatego naukowcy ciągle udoskonalają proces jego produkcji mikrobiologicznej.

W 1985 r. Buell i współ. otrzymali somatomedynę C poprzez wstawienie genu dla IGF-1 do komórki *E. coli* w plazmidzie, gdzie znajdował się pod kontrolą promotora P_L bakteriofaga λ [22]. Dla porównania ten sam gen wstawiono do innego plazmidu, w którym znajdował się pod kontrolą promotora z operonu laktozowego. Niestety nie podano ani aktywności biologicznej wytworzonego tymi sposobami polipeptydu, ani ilości wytworzonego IGF-1.

Niwa i współ. również opracowali technologię otrzymywania i oczyszczania zrekombinowanego IGF-1 [23]. Testowali oni produkcję z użyciem dwóch metod, tj. poprzez bezpośrednią ekspresję genu wstawionego w wektor lub przez wytwarzanie białka fuzyjnego z odpowiednim białkiem z genu, w który był wstawiony chemicznie stworzony gen dla IGF-1. Dla zapoczątkowania ekspresji genu somatomedyny użyto silnego promotora *trp*. Następnie plazmid zawierający wyżej wymienione geny był wstawiony do komórki *E. coli*, gdzie zachodziła ekspresja białek. Otrzymali oni aktywną biologicznie cząsteczkę, a metodę wytwarzania uznali za odpowiednią dla produkcji na skalę masową. Jednak ze względu na fakt, że gen dla IGF-1 zawiera kodon dla metioniny w pozycji 59, zaproponowano stworzenie ⁵⁹Val-SM-C genu, czyli genu zawierającego zamiast kodonu dla metioniny kodon dla waliny, którego produkt będzie zabezpieczony przed cięciem dokonywanym przy resztach metioninowych

przez używany w procesie CNBr. Spowodowało to kilkakrotne zwiększenie produkcji somatomedyny C w tych mikroorganizmach.

Mikrobiologiczne metody produkcji erytropoetyny

Erytropoetyna (EPO) jest glikoproteinowym hormonem produkowanym w nerkach i wątrobie. Odpowiedzialna jest głównie za regulację tworzenia erytrocytów. Obecnie istnieje wiele systemów produkcji rekombinowanej erytropoetyny, przede wszystkim w komórkach *Escherichia coli* i *Bacillus brevis* oraz drożdżach *Saccharomyces cerevisiae*. Istnieją też metody wytwarzania jej w ssaczych liniach komórkowych CHO, czyli komórkach jajnikowych chomika chińskiego, a także w organizmie *Drosophila melanogaster* w komórkach linii Schneider-2 [24, 25, 26]. Jednak metody te nie znalazły szerszego zastosowania w produkcji hormonu ze względu na znikomą aktywność biologiczną i niską wydajność procesu.

W 2007 r. Celik i współ. opisali metodę produkcji EPO przy użyciu drożdży *Pichia pastoris* (w 2008 r. opisali oni metodę otrzymywania somatotropiny na takiej samej zasadzie, jak EPO) [27]. Gen dla ludzkiej EPO został sklonowany, na końcu 5' dodano sekwencje nukleotydowe kodujące ogonek histydynowy zawierający 6 reszt histydyny, którego zadaniem było umożliwienie oczyszczenia produktu z cieczy pohodowlanej. Tak otrzymany fragment DNA został wprowadzony do wektora plazmidowego pPICZαA, dzięki czemu powstał konstrukt pPICZαA::epo, który został użyty do transformacji szczepu X-33 *Pichia pastoris*. Nowo powstały szczep drożdży *P. pastoris*, oznaczony jako szczep E17, został użyty w procesie fermentacji, podczas której otrzymano erytropoetynę z wydajnością 5 mg EPO na litr medium hodowlanego, co zostało uznane za niezadowalającą ilość. Jak zaznaczają badacze, winę za to mogą ponosić warunki procesu, którego optymalizacja może w przyszłości doprowadzić do osiągnięcia znacznie wyższych rezultatów. Otrzymana rekombinowana erytropoetyna różniła się od natywnego białka wzorem glikozylacji. Wytwarzaną w drożdżach glikoproteinę poddano deglikozylacji, aby uzyskać produkt jak najbardziej podobny strukturalnie do ludzkiego białka.

Mikrobiologiczne metody produkcji parathormonu

Ludzki parathormon (*human parathyroid hormone*, hPTH) jest hormonem peptydowym składającym się z 84 reszt aminokwasowych, wydzielanym przez gruczoły przytarczyczne. Hormon ten odpowiada za równowagę jonów wapniowych

w organizmie. Stymuluje on także wiele procesów anabolicznych, takich jak synteza komórek chondrocytów i osteoblastów biorących udział w procesie tworzenia kości. Unikatową właściwością tego hormonu jest zwiększanie gęstości kości, co czyni go obiecującym czynnikiem w leczeniu osteoporozy. Ze względu na ważną rolę biologiczną, jaką pełni ten hormon, podejmowanych jest coraz więcej prób otrzymywania go w systemach ekspresyjnych *E. coli*, *S. cerevisiae*, ssaczych liniach komórkowych czy larwach *Bombyx Mori* [28]. Największe znaczenie ma tworzenie parathormonu w komórkach bakteryjnych *E. coli*, ze względu na dobrą znajomość genów tej bakterii, łatwą hodowlę i dużą wydajność [29].

Początkowo hPTH był tworzony przez różne systemy ekspresyjne *E. coli*, przykładowo z użyciem syntetycznego genu dla hPTH, który był pod kontrolą promotora T7, po ekstrakcji i oczyszczaniu otrzymywano parathormon z wydajnością 27 mg/l pożywki. Obecnie, dzięki produkcji parathormonu w postaci białka fuzyjnego, ekspresja dochodzi do 500 mg/l, a po oczyszczeniu otrzymuje się ostateczną wydajność wynoszącą 260 mg/l. Większość białek używanych jako fuzyjni partnerzy (np. croβ-galaktozydaza) produkują prawidłowe N-końce hPTH.

Liu i współ. opisali efektywną procedurę tworzenia parathormonu z dużą wydajnością w komórkach *E. coli* przy użyciu strategii rozpuszczalnych białek fuzyjnych [30]. Skonstruowali plazmid ekspresyjny pET32a(+) zawierający nowo zsyntetyzowany gen pod kontrolą promotora T7, kodujący białko fuzyjne His₆-tiodredoksyna-hPTH. Powstałe białko fuzyjne zostało zakumulowane na poziomie 1940 mg/l pożywki. hPTH odcięto od białka fuzyjnego za pomocą specyficznej enterokinazy. Końcowa wydajność procesu wyniosła 304 mg/l natywnej cząsteczki hormonu o pełnej aktywności biologicznej. Skutkiem połączenia białka fuzyjnego z heksahistydyną była możliwość łatwego oczyszczenia poprzez chromatografię powinowactwa, a połączenie z tiodredoksyną zdecydowanie zwiększyło rozpuszczalność białka fuzyjnego.

Parathormon jest także produkowany w komórkach drożdży *Saccharomyces cerevisiae* [31, 32]. By uniknąć niepożądanego proteolitycznego cięcia tworzonego białka, wykorzystano zmutowany szczep drożdży piekarskich *Saccharomyces cerevisiae* L3262, zawierający plazmid pG10-hPTH. W komórkach tych gen YAP3, odpowiedzialny za ekspresję proteazy, powodującej przecięcie hPTH, został unieczynniony. Gen dla parathormonu znajdował się w plazmidzie pod kontrolą promotora GAL10, którego ekspresja była indukowana przez galaktozę, a represja zachodziła przez cząsteczki glukozy. W celu zwiększenia wydajności produkcji

zastosowano medium hodowlane o podwyższonym pH. Największa wydajność została osiągnięta po 24 godz. prowadzenia fermentacji i wynosiła 188 mg/l pożywki. Mimo zastosowania szczepu drożdży z zablokowanym genem kodującym specyficzny enzym proteolityczny, większość z wytworzonych cząstek hPTH została pocięta w późniejszych stadiach fermentacji. By zminimalizować ten efekt, naukowcy zalecali przerywać fermentację w momencie największej koncentracji pożądanego białka.

Parathormon może być również produkowany w komórkach drożdży *Pichia pastoris*. Zmiana systemu ekspresyjnego z *S. cerevisiae* na *P. pastoris* skutkuje zwiększeniem ekspresji i wydajności produkcji stabilnego hormonu. Vad i współ. opisywali użycie szczepu *Pichia pastoris* GS115 transformowanego przy użyciu plazmidu ekspresyjnego pHILD5-hPTH [33]. Uzyskali oni ponad 300 mg hormonu na litr pożywki. Proces sekrecji hPTH znacząco został ulepszony poprzez koekspresję z białkiem – izomerazą disulfidową pochodzącą z drożdży *Saccharomyces cerevisiae* (ScPDI). Ze względu na fakt, że hPTH nie zawiera ani jednej reszty cysteiny, efekt ten można przypisywać chaperonowej aktywności PDI. W przeciwieństwie do sytuacji występującej u drożdży *S. cerevisiae*, zahamowanie aktywności specyficznej proteazy nie prowadzi do większych korzystnych zmian w wydajności produkcji parathormonu w szczepie *P. pastoris*. Ponadto transformanty *Pichia pastoris* oprócz produkowania hPTH dodatkowo wytwarzały do medium hodowlanego niepożądane cząsteczki ubikwityny, co było prawdopodobnie związane ze stresem komórkowym.

Podsumowanie

Techniki inżynierii genetycznej prowadzące do otrzymywania genetycznie modyfikowanych organizmów nie są we współczesnym świecie nauki, techniki i przemysłu technologią innowacyjną. Takie rozwiązania stosowane są na skalę produkcyjną od ponad 30 lat, a koncepcje tych rozwiązań w świecie akademickim są dyskutowane od lat pięćdziesiątych XX wieku. Metody inżynierii genetycznej mają ogromne znaczenie w produkcji leków hormonalnych, takich jak insulina oraz hormon wzrostu (hGH). Największe zapotrzebowanie jest na insulinę, bowiem na świecie na insulinozależną postać cukrzycy cierpi ponad 130 milionów osób. Mniejsze jest zapotrzebowanie na hormon wzrostu, jednak jeśli zsumować jego użycie nie tylko w procesach leczenia, lecz także jako dodatku do pasz lub produktów dla kulturystów, jego produkcja jest również znacząca. W naszym kraju dostępny jest tylko jeden rekombinowany preparat hormonalny, który został w Polsce opracowany, wyprodukowany

i wprowadzony do handlu pod nazwą Gensulin. Gensulin jest preparatem insuliny ludzkiej w postaci zawiesin izofanowych.

Sukces produkcji peptydów i białek przez rekombinowane mikroorganizmy zależy od wielu czynników, przede wszystkim od użytego szczepu bakterii czy drożdży oraz od konstruktów genowego i samej metody produkcji. Istotne jest dobranie odpowiednich parametrów procesu, takich jak: temperatura, pH, ale także składu medium hodowlanego. Ważnym elementem jest też opłacalność procesu, najczęściej uwarunkowana wydajnością produkcji hormonów, jaką mogą zapewnić poszczególne szczepy, jak i przede wszystkim procesami oczyszczania otrzymanych produktów. Procesy te pochłaniają połowę całkowitych kosztów produkcji. Wszystkie produkty lecznicze muszą być produkowane z zapewnieniem najwyższej czystości, w przeciwnym razie zanieczyszczenia mogą doprowadzić do reakcji immunologicznych organizmu lub obniżenia aktywności biologicznej danej cząsteczki.

Otrzymano: 2012.10.04 · Zaakceptowano: 2014.01.22

Piśmiennictwo

1. Marglin A.: Insulin and solid-phase synthesis, 1964–1970. *Biopolymers (Peptide Science)* 2007, 90(3): 200–202.
2. Meyer J. P., Zhang F., DiMarchi R.D.: Insulin structure and function. *Biopolymers (Peptide Science)* 2007, 88(5): 687–708.
3. Musiol H.J., Moroder L.: Two-chain insulin from a single-chain branched decapeptide precursor: The end of a long journey. *Angewandte Chemie Int. Ed.* 2010, 49: 7624–7626.
4. Ladisch M.R., Kohlmann K.L.: Recombinant human insulin. *Biotechnol. Prog.* 1992, 8(6): 469–478.
5. Schmidt M., Babu K.R., Khanna N., Marten S., Rinas U.: Temperature-induced production of recombinant human insulin in high-cell density cultures of recombinant *Escherichia coli*. *J. Biotechnol.* 1999, 68: 71–83.
6. Cho C.W., Park S.H., Nam D.H.: Production of single chain human insulin precursors with various fusion peptides. *Biotechnol. and Bio-process Eng.* 2001, 6: 144–149.
7. Nilsson J., Jonasson P., Samuelsson E., Ståhl S., Uhlén M.: Integrated production of human insulin and its C-peptide. *J. Biotechnol.* 1996, 48: 241–250.
8. Malik A., Jenzsch M., Lübbert A., Rudolph R., Söhling B.: Periplasmic production of native human proinsulin as a fusion to *Escherichia coli* ecotin. *Protein Expression and Purification*, 2007, 55: 100–111.
9. Chang S.G., Kim D.Y., Choi K.D., Shin J.M., Shin H.C.: Human insulin production from a novel mini-proinsulin which has high receptor-binding activity. *Biochemical Journal*, 1998, 329: 631–635.
10. Kjeldsen T.: Yeast secretory expression of insulin precursors. *Appl. Microbiol. Biotechnol.* 2000, 54: 277–286.
11. Kjeldsen T., Pettersson A.F., Hach M.: Secretory expression and characterization of insulin in *Pichia pastoris*. *Biotechnol. Appl. Biochem.* 1999, 29(1): 79–86.
12. Tottrup H.V., Carlsen S.: A process for the production of human proinsulin in *Saccharomyces cerevisiae*. *Biotechnol. Bioeng.* 1990, 35(4): 330–348.
13. Gurramkonda C., Polez S., Skoko N., Adnan A., Gäbel T., Chugh D., Swaminathan S., Khanna N., Tisminetzky S., Rinas U.: Application of simple fed-batch technique to high-level secretory production of insulin precursor using *Pichia pastoris* with subsequent purification and conversion to human insulin. *Microbial Cell Factories* 2010, 9(21): 1–11.
14. Hilczer M., Lewiński A.: Wskazania do leczenia hormonem wzrostu u dzieci i dorosłych. *Przegląd pediatryczny* 2004, 34(3): 170–175.
15. Hart I.C.: Biotechnology and production-related hormones. *Proceeding of the Nutrition Society* 1987, 46: 393–405.

16. Soares C.R.J., Gomide F.I.C., Ueda E.K.M., Bartolini P.: Periplasmic expression of human growth hormone via plasmid vectors containing the λP_1 promoter: use of HPLC for product quantification. *Protein Eng.* 2003, 16: 1131–1138.
17. Patra A.K., Mukhopadhyay R., Mukhija R., Krishnan A., Garg L.C., Panda A.K.: Optimization of inclusion body solubilization and renaturation of recombinant human growth hormone from *Escherichia coli*. *Protein Expression and Purification*, 2000, 18: 182–192.
18. Won T.Y., Jeh H.S., Kim C.H., Choi H.B., Han K.B., Park S.J.: Purification and characterization of recombinant human growth hormone expressed in *Saccharomyces cerevisiae*. *Korean Biochem. J.* 1991, 24(3): 278–284.
19. Jung C., Lee Y.P., Jeong Y.R., Kim J.Y., Kim Y.H., Kim H.S. Characterization of N α -acetyl methionyl human growth hormone formed during expression in *Saccharomyces cerevisiae* with liquid chromatography and mass spectrometry. *J. Chromatography B* 2005, 814: 53–59.
20. Ecamilla-Treviño L.L., Viader-Salvadó J.M., Barrera-Saldaña H.A., Guerrero-Olazarán.: Biosynthesis and secretion of recombinant human growth hormone in *Pichia pastoris*. *Biotechnol. Lett.* 2000, 22: 109–114.
21. Çalik P., Orman M.A., Çelik E., Halloran S.M., Çalik G., Özdamar T.H.: Expression system for synthesis and purification of recombinant human growth hormone in *Pichia pastoris* and structural analysis by MALDI-TOF mass spectrometry. *Biotechnol. Prog.* 2008, 24: 221–226.
22. Buell G., Schulz M-F., Selzer G., Chollet A., Movva N., Semon D., Escanez S., Kawashima E.: Optimizing the expression in *Escherichia coli* of a synthetic gene encoding somatomedin-C (IGF-1). *Nucleic Acids Research*, 1985, 13(6): 1923–1938.
23. Niwa M., Sato S., Saito Y., Uchiyama F., Ono H., Yamashita M., Kitaguchi T., Shiga Y., Notani J., Yamada H., Ishii Y., Ueda I., Takagi Y.: Chemical Synthesis, Cloning, and Expression of Genes for Human Somatomedin C (Insulin-like Growth Factor I) and 59Val-Somatomedin C. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 469, *Biochem. Eng.* 1986, IV: 31–52.
24. Nagao M., Inoue K., Moon S.K., Masuda S., Takagi H., Udaka S., Sasaki R.: Secretory production of erythropoietin and the extracellular domain of the erythropoietin by *Bacillus brevis*: affinity purification and characterization. *Biosci. Biotechnol. Biochem.* 1997, 61(4): 670–674.
25. Kim Y.K., Shin H.S., Tomiya N., Lee Y.C.: Production of N-Glycan analysis of secreted human erythropoietin glycoprotein in stably transfected *Drosophila* S2 cells. *Biotechnol. and Bioeng.* 2005, 92: 452–461.
26. Lee J.M., Park J.H., Park J.O., Chang K.H., Chung I.S.: Expression of recombinant erythropoietin in stably transformed *Drosophila melanogaster* S2 cells. *In Vitro Cell Dev Biol Anim.* 2000, 36(6): 348–350.
27. Çelik E., Çalik P., Halloran S.M., Oliver S.G.: Production of recombinant human erythropoietin from *Pichia pastoris* and its structural analysis. *J. Appl. Microbiol.*, 2007, 103: 2084–2094.
28. Mathavan S., Gautvik V.T., Rokkones E., Olstad O.K., Kareem B.N., Maeda S., Gautvik K.M.: High-level production of human parathyroid hormone in *Bombyx mori* larvae and BmN cells using recombinant baculovirus. *Gene* 1995, 167(1–2): 33–39.
29. Paulsen J., Ochs D., Harder M., Duvois C., Mayer H., Wingender E.: Large-scale preparation and biological activity of recombinant human parathyroid hormone. *J. Biotechnol.* 1995, 39: 129–136.
30. Liu Q., Lin J., Liu M., Tao X., Wei D., Ma X., Yang S.: Large scale preparation of recombinant human parathyroid hormone 1–84 from *Escherichia coli*. *Protein Expression and Purification* 2007, 54: 212–219.
31. Kang H.A., Kim S.J., Choi E.S., Rhee S.K., Chung B.H.: Efficient production of intact human parathyroid hormone in a *Saccharomyces cerevisiae* mutant deficient in yeast aspartic protease 3 (YAP3). *Appl. Microbiol. Biotechnol.* 1998, 50: 187–192.
32. Song G.Y., Chung B.H.: Overproduction of human parathyroid hormone by fed-batch culture of a *Saccharomyces cerevisiae* mutant lacking yeast aspartic protease 3. *Process Biochemistry* 1999, 35: 503–508.
33. Vad R., Nafstad E., Dahl L.A., Gabrielsen O.S.: Engineering of a *Pichia pastoris* expression of high amounts of intact human parathyroid hormone. *J. Biotechnol.* 2005, 116: 251–260.

Leki wpływające na płodność mężczyzn

Urszula Broś¹, Marek Drożdżik²

¹ Apteka Zdrowie, Szczecin

² Zakład Farmakologii Doświadczalnej i Klinicznej, Pomorski Uniwersytet Medyczny, Szczecin

Adres do korespondencji: Marek Drożdżik, Zakład Farmakologii Doświadczalnej i Klinicznej, Pomorski Uniwersytet Medyczny, ul. Powstańców Wlkp. 72, 70-111 Szczecin, e-mail: drozdzik@pum.edu.pl

Drugs affecting fertility in men · Medications used to treat congenital and acquired diseases (such as diabetes, depression, schizophrenia, cancer, hypertension) may have causal relationship with reduced fertility in men. Most frequently identified causes of infertility among couples reporting this problem can be attributed to male factors, underlying 30–60% of infertility cases. The purpose of this study was to summarize the knowledge, based on a medical-literature review, on drugs which affect male fertility, libido and sexual function.

Keywords: infertility, erectile dysfunction, medication.

© Farm Pol, 2014, 70(4): 224–228

Wiele leków na receptę, jak również preparatów dostępnych bez recepty oraz narkotyków może wpływać na płodność mężczyzn. Leki przyjmowane w terapii chorób wrodzonych, jak i nabytych (m.in. cukrzyca, depresja, schizofrenia, choroby nowotworowe, nadciśnienie) mogą mieć związek przyczynowy z problemem obniżonej płodności wśród mężczyzn. Przyjmowane leki mogą wywoływać zaburzenia procesu spermatogenezy, impotencję, przedwczesną oraz wsteczną ejakulację, obniżenie libido, a w konsekwencji również problemy natury psychologicznej, które mogą przyczynić się do bezpłodności. Kolejną przyczyną obniżonej płodności jest nadużywanie niektórych leków (androgeny). Należy zauważyć, że wiele leków może powodować jedynie odwracalną niepłodność wśród mężczyzn, dlatego właściwe poradnictwo medyczne powinno w sposób zindywidualizowany rozpatrywać zagrożenia i korzyści związane z problemem niepłodności związanej z farmakoterapią.

Niepłodność

Definicja niepłodności, którą zaproponowała Światowa Organizacja Zdrowia (WHO) zakłada

niemożność zajścia w ciążę po roku regularnego współżycia seksualnego bez stosowania metod antykoncepcyjnych. Wśród par zgłaszających się z problemem niepłodności najczęściej identyfikowaną przyczyną jest czynnik męski, leżący u podłoża 30–60% przypadków niepłodności. Wśród mężczyzn zaledwie 3–5% stanowią osoby całkowicie niepłodne, których nasienie nie posiada plemników. Pozostała część to mężczyźni z tzw. obniżonym potencjałem rozrodczym, których parametry nasienia posiadają obniżone wartości.

Standardowe badanie nasienia jest obecnie podstawowym, klinicznym testem do oceny płodności męskiej. W 2010 r. WHO przedstawiła, w celu standaryzacji i uniknięcia różnic interpretacyjnych, zalecenia dotyczące wykonywania badania. Podstawowe warunki obejmują 2–7-dniowy okres abstynencji seksualnej (optymalnie 3–4 dni). Uzyskanie nasienia powinno nastąpić drogą masturbacji, najlepiej w warunkach laboratoryjnych (jest to bardzo istotne ze względu na uniknięcie ekspozycji nasienia na zbyt niskie lub zbyt wysokie temperatury). Jeżeli pobranie nasienia nastąpiło w domu, powinno być transportowane w temperaturze 37–38 °C i dostarczone do laboratorium w ciągu 30 minut. W laboratorium określa się objętość ejakulatu, całkowitą liczbę plemników, zawartość plemników w 1 ml (mln/ml), ruchliwość (progresywne/nieprogresywne), żywotność, pH, morfologię, zawartość leukocytów, test z peroksydazą, obecność przeciwciał, stężenie fruktozy (mmol/ejakulat). Według WHO prawidłowa liczba (gęstość) plemników w nasieniu wynosi 15 mln/ml. Brak plemników w ejakulacie nawet po odwirowaniu określa się jako azoospermie. Liczbę plemników wynoszącą poniżej 15 mln/ml określa się mianem oligozoospermii. W tym przypadku wyodrębniono kilka rodzajów oligozoospermii: krańcowa (kilka plemników po wirowaniu),

bardzo ciężka (1–5 mln/ml), ciężka (5–10 mln/ml), lekka (10–15 mln/ml).

Poza przypadkiem, kiedy mężczyzna nie posiada plemników w nasieniu, podane wyżej wartości nie stanowią wartości dyskryminujących do jednoznacznego określenia niepłodności mężczyzny. Szczególne przypadki stanowią pacjenci z zaburzeniami procesu spermatogenezy, w efekcie którego powstają plemniki niezdolne do zapłodnienia w naturalny sposób. Ma to miejsce np. w sytuacji, gdy gameta posiada zespół okrągłej główki plemnika i braku akrosomu. Wówczas określa się taki stan mianem teratospermii. Tetrazoospermia występuje wówczas, gdy w ejakulacie jest mniej niż 30% plemników o prawidłowej morfologii. Natomiast w przypadku gdy plemniki posiadają zaburzoną strukturę witki, jak np. przy zaburzeniu struktury włókien, gdzie plemniki nie mają zdolności ruchu, mówimy o astenozoospermii [1].

Spermatogeneza i leki wpływające na proces spermatogenezy

Prawidłowa naturalna płodność mężczyzny zależy w głównej mierze od prawidłowej spermatogenezy, wykształcenia mechanizmów transportu gamet, czynności gruczołów dodatkowych, a w końcowym etapie od złożenia w drogach rodnych kobiety nasienia w trakcie stosunku płciowego [1].

Spermatogeneza rozpoczyna się w okresie dojrzewania w obrębie kanalik plemnikotwórczego gonady męskiej zachodzącym w jądrach. Plemniki powstają z komórek macierzystych (spermatogonii) w okresie 74 dni. W kanaliku nasiennym najmniej zróżnicowanymi komórkami, od których rozpoczyna się proces spermatogenezy, są spermatogonie. Umiejscowione są one najbardziej obwodowo, tuż przy błonie podstawowej. Morfologicznie można podzielić je na spermatogonie A, posiadające jądra z rozproszoną chromatyną i ekscentrycznie położonymi dwoma jąderkami, oraz spermatogonie B, których jądra zawierają obwodowe skupiska heterochromatyny i centralnie położone, pojedyncze jąderko. Spermatogonie przechodzą kilka podziałów mitotycznych i przekształcają się ostatecznie w spermatogonie B. Jedna z subpopulacji spermatogonii A(A0) dzieli się rzadko i uważana jest za pulę rezerwową komórek macierzystych [2]. Komórki pierwotne odnawiają się, wchodząc w spermatogenezę okresowo w regularnych odstępach czasu, co 16 dni, i prawdopodobnie proces ten jest niezależny od czynników hormonalnych. Mitotyczny podział, a następnie wzrost spermatogonii B prowadzi do powstania spermatocytów I rzędu. W nich to właśnie dokonuje się I podział mejotyczny, rozpoczynający proces haploidyzacji materiału genetycznego, zapewniający również zmienność genetyczną

poprzez wymianę segmentów haploidalnych chromosomów. Po zakończeniu I podziału mejotycznego powstają spermatocyty II rzędu, które utrzymują się w kanalikach bardzo krótko, ponieważ w ciągu 8 godz. przechodzą II podział mejotyczny, w wyniku którego tworzą się haploidalne spermatydy. Wszystkie dotychczasowe podziały cechuje niekompletna cytokineza. Komórki potomne są połączone ze sobą cienkimi mostkami cytoplazmatycznymi. Prowadzi to do powstania dużych grup spermatogonii, spermatocytów i spermatyd, pozostających w kontakcie za pośrednictwem takich połączeń, co w konsekwencji prowadzi do lokalnej synchronizacji procesów różnicowania tych komórek. W efekcie tej synchronizacji proces spermatogenezy ma charakter „falowy”, widoczny w analizie kolejnych odcinków kanalika nasiennego: wyróżnia się 6 stadiów, z których każde charakteryzuje się typowym dla siebie zestawem poszczególnych form komórek plemnikotwórczych. Kończącym etapem spermatogenezy jest proces spermiogenezy, który polega na przekształceniu spermatydy w plemnik. Jego celem jest upakowanie niezbędnych plemnikowi organelli komórkowych oraz usunięcie zbędnej cytoplazmy. W trakcie spermiogenezy odbywa się równocześnie kilka zasadniczych reorganizacji strukturalnych: powstanie akrosomu, wytworzenie witki, kondensacja i zmiana kształtu jądra, utworzenie mankietu z mitochondriów, wytworzenie wyspecjalizowanych obszarów w błonie komórkowej oraz usunięcie zbędnej cytoplazmy. Dla przykładu leki przeciwbakteryjne, takie jak nitrofurantoina, w dużych dawkach mogą powodować zatrzymanie dojrzewania plemników na wstępnym etapie spermatocyta, a następnie spadek ich liczby, prowadząc niekiedy do odwracalnej azoospermii [3]. Dodatkowo nitrofurantoina wywołuje spadek ruchliwości plemników, nie dotyczy to jednakże krótkotrwałej terapii w małych dawkach. Sulfasalazyna może natomiast powodować oligozoospermie, astenozoospermie i tetrazoospermie po dwóch miesiącach stosowania, niezależnie od dawki. Za zahamowanie spermatogenezy obwinia się jej aktywny metabolit sulfapyrydynę. Uważa się, że sulfasalazyna hamuje ruchliwość plemników, a tym samym uniemożliwia ich wniknięcie do komórki jajowej oraz zmniejsza koncentrację plemników. Jednakże powyższe zmiany są odwracalne, obraz spermatogramu powraca zazwyczaj do normy już po 3 tygodniach od zaprzestania podawania leku. Salazopiryryna wpływa natomiast negatywnie na nabłonek plemnikotwórczy.

Testosteron i jego aktywny metabolit dihydrotestosteron, poprzez pobudzenie procesów transkrypcji, powodują pobudzenie dojrzewania plemników, rozwój pęcherzyków nasiennych, najądrza, gruczołu krokowego, prącia i moszny (cechy

I-rzędowe), warunkuje męską budowę ciała (cechy II-rzędowe), a także kształtuje psychikę oraz popęd płciowy (cechy III-rzędowe) [5]. Testosteron wiąże się z receptorem androgenowym (AR) w tkankach docelowych. Może również być zredukowany do 5α -dihydrotestosteronu, który jest bardziej aktywny biologicznie i oddziałuje na tkanki wrazliwie poprzez wiązanie z AR. Kolejnym szlakiem metabolicznym testosteronu jest jego aromatyzacja, prowadząca do powstania estradiolu wiążącego się z receptorami estrogenowymi. Oprócz ww. działania androgenowego testosteron i jego pochodne wywierają działanie anaboliczne, polegające na utrzymaniu dodatniego bilansu azotowego w organizmie poprzez pobudzenie syntezy białek i/lub zahamowanie rozpadu białek, prowadząc m.in. do zwiększenia masy mięśniowej. Sterydy anaboliczne, do których należy testosteron i jego pochodne, są często nadużywane przez mężczyzn pragnących poprawić swoją muskulaturę, a także sportowców. Nadużywanie tych substancji powoduje wiele niekorzystnych zmian, które ograniczają płodność u mężczyzn. Konsekwencją ich stosowania może być oligozoospermia i azoospermia, zaburzenia ruchliwości i morfologii plemników. Nadmierna ilość testosteronu hamuje także czynność przedniego płata przysadki, zmniejszając wytwarzanie gonadotropin (LH, FSH), co w konsekwencji prowadzi do zahamowania spermatogenezy i sekrecji testosteronu, powodując zanik jąder oraz zmian zwyrodnieniowych w kanalikach nasiennych. Podczas stosowania sterydów anabolicznych i długo po ich odstawieniu, a niekiedy i w sposób nieodwracalny, dochodzi do zmniejszenia ilości i zmian morfologicznych w obrębie komórek Leydiga, które produkują testosteron.

Shokri i wsp. wykazali w badaniach eksperymentalnych znaczny wzrost apoptozy pierwotnych komórek płciowych (*germ cell*), z których powstają plemniki oraz pogorszenie parametrów nasienia po stosowaniu nandrolonu [19]. Z kolei Moretti i wsp. po przeprowadzeniu badania plemników za pomocą fluorescencyjnej hybrydyzacji *in situ* (FISH) wykazali disomie XY (nieprawidłowe rozdzielenie w pierwszym podziale mejotycznym), a także disomie chromosomów 1 i 9 u mężczyzn stosujących sterydy anaboliczne [19].

Finasteryd jest inhibitorem enzymu 5α -reduktazy, który uniemożliwia przemianę testosteronu do dihydrotestosteronu. Finasteryd stosowany jest m.in. w łagodnym przerzucie gruczołu krokowego oraz łysieniu typu męskiego. Zastosowanie leku powoduje zmniejszenie poziomu dihydrotestosteronu i może prowadzić do zmniejszonej objętości ejakulatu, upośledzonej ruchliwości plemników, zahamowania wydzielania gonadotropin, a w konsekwencji upośledzać proces spermatogenezy. Zmiany powyższe są

jednakże odwracalne, ustępują po zaprzestaniu stosowania finasterydu.

Grupą leków, która poprzez hamowanie gonadotropin zaburza wytwarzanie plemników są glikokortykoidy. Prednizolon w dawce 30 mg dziennie powoduje spadek liczby plemników, doprowadzając do azoospermii [3].

Różnicujące się spermatogonie są najbardziej wrażliwe na cytotoksyczne działanie terapii przeciwnowotworowej, natomiast dojrzałe plemniki są najbardziej odporne. Uszkodzenie nabłonka plemnikotwórczego może objawiać się oligospermia, a nawet azoospermia. Poza tym w przebiegu leczenia cytostatykami może dojść do wzrostu stężenia hormonu folikulotropowego (FSH) i obniżenia poziomu inhibiny B (peptyd ten produkowany jest przez komórki Sertoliego i uczestniczy w regulacji spermatogenezy, a także hamuje wydzielanie FSH). Wraz ze wzrostem kumulacyjnej dawki leków cytostacyjnych stosowanych w kolejnych cyklach terapii obserwuje się postępujące niszczenie macierzystych komórek plemnikotwórczych, co w efekcie prowadzi do całkowitej niepłodności [7, 10]. W zależności od rodzaju nowotworu złośliwego, zastosowanej dawki promieniowania jonizującego lub też podawanych leków i ilości kursów chemioterapii szacuje się, że aż 50–95% chorych może mieć trwale uszkodzoną spermatogenezę [7, 9]. Istnieją jednak doniesienia o powrocie spermatogenezy po wielu latach od zakończenia terapii. Zjawisko to łączy się najprawdopodobniej z faktem przeżycia pojedynczych spermatogonialnych komórek macierzystych [7]. Zaburzenia płodności obserwowane są najczęściej po terapii alkaloidami roślinnymi (winkrystyna, winblastyna), środkami alkilującymi (cyclofosfamid, ifosfamid, karmustyna, lomustyna, chlorambucil, melfalan, busulfan), arabinozydem cytozyny (analogu zasad purynowych), antybiotykami antracyklinowymi (doksorubicyna, daunorubicyna), metotreksatem (antymetabolitu kwasu foliowego) [11]. Po zastosowaniu cyclofosfamidu liczba plemników zaczyna zmniejszać się po 2–3 tygodniach od rozpoczęcia chemioterapii i osiąga najniższy poziom po 2–3 miesiącach terapii. Związane jest to z kinetyką spermatogenezy, opisaną powyżej. Spermatogeneza zaczyna powracać średnio po ok. 31 miesiącach po zakończonej kuracji. Obserwowano przypadki 80% uszkodzenia gonad po zastosowaniu dawki 300 mg/kg masy ciała cyclofosfamidu. Cisplatyna powoduje uszkodzenie plemników, komórek Leydiga i Sertoliego, a także zwiększa apoptozę plemników, natomiast nie zwiększa aneuploidii. Metotreksat, jako antymetabolit i antagonistę kwasu foliowego, prowadzi do chromosomalnych anomalii i mutacji punktowych. Natomiast oligospermia spowodowana przez metotreksat jest odwracalna. W badaniach dowiedziono również, iż

hydroksymocznik, metotreksat oraz 5-fluorouracyl powodują przejściową dysfunkcję gonad, a chloramficyl w dawce 400 mg jest przyczyną azoospermii [7, 11, 12].

Leki a libido

Leki stosowane w chorobach układu sercowo-naczyniowego mogą wpływać na funkcje seksualne mężczyzn. Leki beta-adrenolityczne, które posiadają właściwości lipofilne (np. propranolol), wywołują zaburzenia erekcji. Wiąże się to najprawdopodobniej z przenikaniem do ośrodkowego układu nerwowego. Diuretyki, głównie tiazydy (hydrochlorotiazyd) z powodu obniżenia oporu obwodowego zaburzają erekcję. Dodatkowo mogą obniżać stężenie cynku, który jest niezbędny do syntezy testosteronu. Badanie ONTARGET/TRANSCEND, przeprowadzone w 2007 r. na grupie 1357 pacjentów, dowiodło natomiast brak związku pomiędzy zaburzeniami erekcji a stosowaniem takich grup leków, jak: diuretyki, beta₁-adrenolityki, inhibitory konwertazy angiotensyny, alfa-adrenolityki, antagoniści receptora angiotensynowego typu 1 (AT-1). Jedynym udokumentowanym niekorzystnym wpływem charakteryzowały się leki z grupy antagonistów kanału wapniowego [13, 14]. Stwierdzono również, że alfa-blokery mają właściwości „otwierania” szyjki pęcherza moczowego, przez co mogą prowadzić do ejakulacji wstecznej.

Leki działające na ośrodkowy układ nerwowy wywierają wpływ na proces spermatogenezy, znajdujący swoje odzwierciedlenie w spermatogramie, ale działają przede wszystkim na libido i ejakulację. Neuroleptyki powodują obniżenie libido, impotencję i oligozoospermie średniego stopnia. Na liście powodującej zaburzenia erekcji znajdują się neuroleptyki klasyczne, głównie pochodne fenotiazyny, tioksantenu, butyrofenonu i benzamidy. Jedną z przyczyn upatruje się w działaniu ośrodkowym: swoistym i nieswoistym. Działanie nieswoiste prowadzi do sedacji, z którego wynika obniżenie zainteresowania stosunkami płciowymi i idąca za tym obniżona aktywność seksualna. Mechanizm swoisty wiąże się z wpływem na określone układy neuroprzekątnikowe ośrodkowego układu nerwowego: blokadę receptorów D₂-dopaminergicznych, wpływ na receptory serotoninerdyczne. Neuroleptyki poprzez blokadę dopaminergiczną w osi podwzgórzowo-przysadkowej podnoszą poziom prolaktyny (tylko w przypadku kwetiapiny nie wykazano znaczącego podwyższenia prolaktyny). Prowadzi to do hiperprolaktynemii polekowej (jak np. w przypadku risperidonu), zaburzeń stężenia testosteronu (obniżenie podczas stosowania tiorydazyny, ale podwyższenie w przypadku haloperidolu), dysfunkcji seksualnych (tiorydazyna najczęściej powoduje

zaburzenia seksualne), niepłodności, mlekotoku, zaburzeń nastroju. Wstąpienie mlekotoku u mężczyzny prowadzi do poważnych problemów psychologicznych i obniżenia aktywności seksualnej. Z kolei efekt działania serotoniny zależy od miejsca działania. Serotonina hamuje funkcje seksualne, pobudzając receptory postsynaptyczne 5-HT_{2A} i 5-HT_{2C}, natomiast stymulacja presynaptycznych autoreceptorów 5-HT_{1A} wzmacnia aktywność seksualną, ponieważ zmniejsza wydzielanie serotoniny w zakończeniach nerwowych.

Obwodowy mechanizm działania neuroleptyków zależy częściowo od ich wpływu na receptory układu autonomicznego. Blokada receptorów alfa₁-adrenergicznych jest odpowiedzialna za rozszerzenie naczyń tętniczych prącia, powodując priapizm (bolesny wzwód członka, związany z podnieceniem lub pobudzeniem seksualnym). Rzewuska podaje, że: wpływ neuroleptyków na receptory adrenergiczne i serotoninerdyczne wiąże się z częstym występowaniem różnych zaburzeń sprawności seksualnej (np. zaburzenia wzwodu występują 25-50% leczonych). Obejmują one anorgazmię, spadek libido oraz zaburzenia wzwodu i wytrysku u mężczyzn [15]. Atypowe neuroleptyki, dla przykładu kwetiapina, olanzapina rzadko powodują zaburzenia erekcji. Przyczyną jest mniejszy wpływ na stężenie prolaktyny, jak również brak istotnego klinicznie wpływu na układ cholinergiczny.

Leki przeciwdepresyjne, głównie z powodu swojego wpływu na układ serotoninerdyczny, powodują zaburzenia seksualne. Wśród klasycznych trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych klomipramina, szczególnie w większych dawkach, powoduje zaburzenia procesu ejakulacji i orgazmu. Amitrypylina natomiast powoduje spadek potencji związanej ze wzrostem wydzielania prolaktyny [5].

Selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI) najczęściej zaburzają proces ejakulacji i orgazmu, rzadziej natomiast erekcji i libido. Związane jest to prawdopodobnie z pobudzeniem receptora serotoninerdycznego 5HT₂. Fluoksetyna najsilniej z tej grupy leków stymuluje receptor 5HT_{2A}. Słabszy wpływ na funkcje seksualne wykazują citalopram i fluwoksamina. Wynika to z pobudzenia receptorów 5HT_{1A}.

Leki anksjolityczne, do których należą benzodiazepiny, powodują czasami trudności w uzyskaniu erekcji, osłabienie libido i rzadko opóźnienie ejakulacji. Często związane jest to z hamującym działaniem GABA (kwasu gamma-aminomasłowego) na przewodnictwo dopaminergiczne.

Leki stosowane w leczeniu padaczki charakteryzują się niekorzystnym wpływem na funkcje seksualne u mężczyzn. Karbamazepina przy długim stosowaniu może wywołać astenoospermie. Stosowanie karbamazepiny wiąże się ze stopniowym

zwiększeniem stężenia SHBG (białko wiążące hormony płciowe). Powoduje to z kolei zmniejszenie stężenia wolnej bioaktywnej frakcji testosteronu, co może powodować zaburzenia seksualne, a także wyjaśniać niskie libido i płodność. Karbamazepina obniża również stężenie DHEAS (siarczan dehydroepiandrosteronu). DHEAS prawdopodobnie wpływa na produkcję tlenu azotu w śródbłonku, co może prowadzić do poprawy erekcji, a dodatkowo jest prekursorem androgenów u mężczyzn. W jednym z badań stwierdzono ponadto obniżenie stężenia prolaktyny przy dawce karbamazepiny powyżej 600 mg dziennie. Karbamazepina, podobnie jak fentytoina i fenobarbital indukują wątrobowy układ enzymatyczny CYP P450, aktywując syntezę SHBG i metabolizm testosteronu, prowadząc tym samym do zmniejszenia jego stężenia. Natomiast okskarbazepina, keto-pochodna karbamazepiny, nie zwiększa stężenia androgenów u mężczyzn. Kwas walproinowy z kolei obniża poziom hormonu folikulotropowego (FSH) i luteinizującego (LH), zwiększa poziom DHEAS, ale nie wpływa na poziom testosteronu. Leki przeciwpadaczkowe (np. karbamazepina, okskarbazepina, kwas walproinowy) mogą nasilać zaburzenia hormonalne i też łączone są ze zmianami morfologicznymi plemników. Jednakże dotychczas przeprowadzone badania sugerują, że zamiana kwasu walproinowego na fentytoinę może zmniejszać oligoastenozoospermie (niska ilość plemników z nieprawidłową ruchliwością). Kolejny przypadek pokazuje, że zmiana karbamazepiny na fentytoinę poprawia znacznie ruchliwość plemników.

Lit, wykorzystywany w leczeniu chorób afektywnych, przede wszystkim w psychozie maniako-depresyjnej, może wywoływać osłabienie libido, a także zaburzenie procesu erekcji i przeżywania orgazmu. Działanie to jest szczególnie nasilone w czasie równoczesnego podawania z benzodiazepinami.

Podsumowanie

Wpływ leków na płodność i zaburzenia seksualne powinien być uwzględniany przy wyborze sposobu terapii, szczególnie u osób planujących potomstwo. Odpowiednie dostosowanie terapii umożliwi w wielu przypadkach uniknąć polekowych zaburzeń sprawności seksualnej czy też obniżenia parametrów nasienia oraz trudnych do oceny skutków psychicznych. Bardzo ważną rzeczą jest poinformowanie pacjenta o ewentualnych działaniach niepożądanych i konsekwencjach stosowania

wybranej przez lekarza terapii. U pacjentów dotkniętych chorobą nowotworową, gdzie praktycznie każda wybrana metoda leczenia powoduje obniżenie podstawowych parametrów nasienia, powinna zostać zaproponowana kriokonserwacja nasienia. Świadomość pacjenta, iż zamrożenie nasienia daje możliwość zabezpieczenia rozrodu wpływa pozytywnie na psychikę chorego.

Otrzymano: 2012.08.02 · Zaakceptowano: 2013.12.22

Piśmiennictwo

1. Pisarski T., Szamatowicz M.: Niepłodność. Warszawa: Wydawnictwo Lekarskie PZWL, 1997.
2. Cichocki T., Litwin J. A., Marecka J.: Kompendium Histologii. Litwin J.A. Układ rozrodczy męski. Wyd. 2. Kraków: Wydawnictwo Uniwersytetu Jagiellońskiego 1998, 312–323.
3. Radwan J., Wołczyński S.: Niepłodność i rozród wspomagany. Poznań: Termedia Wydawnictwa Medyczne, 2011.
4. Putowski L.: Leczenie niepłodności. Wrocław: MedPharm Polska 2011.
5. Jańca W., Krupińska J.: Farmakodynamika. Langwiński R. Farmakodynamika leków ośrodkowego układu nerwowego. Wyd. 5. Warszawa: Wydawnictwo Lekarskie PZWL 2005: 167–245.
6. Podlewski J.K., Chwalibogowska-Podlewska. A.: Leki Współczesnej Terapii. Wyd. 16. Warszawa: Split Trading 2003.
7. Jędrzejczak P., Kornnam M.P., Rzepczyńska P., Pawelczyk L.: Wpływ nowotworów złośliwych i ich leczenia na zdolność rozrodczą mężczyzn. Kliniczna Perinatologia, 2004, 40(2): 28–34.
8. American Cancer Society Inc. 2003 (WWW.cancer.org).
9. Meirov D., Schanker J.G.: Cancer and male infertility. Hum.Record 1995, 10: 2017–2022.
10. Moris I.D.: Sperm DNA damage and cancer treatment. Int. J. Androl. 2002, 25(5): 255–265.
11. Derwich K., Derwich K.J., Wachowiak J., Mankowski P.: Zaburzenia funkcji gonad u mężczyzn po leczeniu przeciwnowotworowym w dzieciństwie. Aktualny stan wiedzy. Medycyna Wieku Rozwojowego 2008, XII, 4, Cz. II: 1021–1027.
12. Brougham M.F.H., Kelnar C.J.H., Sharpe R.M., Wallace H.B.: Male fertility following childhood cancer: current concepts and future therapies. Asian J. Androl. 2003, 5: 325–337.
13. Derkacz M., Chmiel-Perzyńska I., Nowakowski A.: Etiopatogeneza zaburzeń płodności wśród mężczyzn chorych na cukrzycę. Diabetologia Praktyczna 2008, 9(5): 227–232.
14. Böhm M., Baumhakel M., Prossfield J.L. i wsp.: ONTARGET/TRANSCEND ED- Investigators. Sexual function, satisfaction, and association of erectile dysfunction with cardiovascular disease and risk factors in cardiovascular high-risk patients: substudy of the Ongoing Temisartan Alone and In Combination with Ramipril Global Endpoint Trial/Telmisartan randomized Assessment Study in ACE-Intolerant Subjects with Cardiovascular Disease (ONTARGET/TRANSCEND). Am. Heart J. 2007, 154: 94–101.
15. Rzewuska M.: Leki przeciwpsychotyczne, [w]: Bilikiewicz A., Puzyński S., Robakowski J., Wiórka J.: Psychiatria, Urban & Partner 2002, 159: 133–135.
16. Glina S. et al.: Finasteride-associated male infertility. Rev. Hosp.Clin. Fac. S. Med. S. Paula 2004, 59(4): 203–205.
17. Verrotti A., Loiacono G., Laus M., Coppola G., Chiarelli F., Tiboni G.M.: Hormonal and reproductive disturbances in epileptic male patients: Emerging issues.: Reproductive Toxicology 2011, 31: 519–527.
18. Grunewald S., Paasch U., Glander H.J.: Systematic dermatological treatment with relevance for male fertility.: JDDG 2007, 5: 15–21.
19. Lame de Souza G., Hallak J.: Anabolic steroids and male infertility: a comprehensive review. BJUI 2011, 108: 1860–1865.
20. Moretti E., Collodel G., La Marca A., Piomboni P., Scapigliati G., Baccetti B. Structural sperm and aneuploidies studies in a case of spermatogenesis recovery after the use of androgenic anabolic steroids. J Assist Reprod Genet. 2007, 24(5): 195–8.