

Roczniki Naukowe

Wrocławskiego Oddziału PTFarm



☛ Zeszyt nr 19 ☛

**Polskie Towarzystwo Farmaceutyczne
Oddział Wrocławski**

**Roczniki Naukowe
Wrocławskiego Oddziału
PTFarm**

**NR 19
2013**

Wrocław 2014

Nakładem Wrocławskiego Oddziału Polskiego Towarzystwa Farmaceutycznego

Rocznik wydany pod redakcją
Prof. dr hab. Aleksander A. Kubis
dr Jan Meler
dr Olaf Gubrynowicz

Copyright by PTFarm Oddział Wrocławski

ISSN 1509-5517

Nakład: 1500+18 egz.

Wydawca:
PTFarm Oddział Wrocławski

Realizacja wydania na zlecenie PTFarm:
Polar Products Polska Robert Niewiadomski, tel. 0 502 434 722

Komitet Organizacyjny
zebrań naukowo-szkoleniowych
w 2013 roku
Prof., dr hab. Aleksander A. Kubis
dr hab. Katarzyna Małolepsza-Jarmołowska
dr Olaf Gubrynowicz

Zarząd Wrocławskiego Oddziału Polskiego Towarzystwa Farmaceutycznego oraz Komitet Redakcyjny serdecznie dziękują Fundacji "Farmacja Dolnośląska" za pomoc finansową, dzięki której możliwy był druk 19 numeru Roczników Naukowych Wrocławskiego Oddziału Towarzystwa, rozsyłanego bezpłatnie wszystkim jego Członkom na Dolnym Śląsku.

Fundacja „Farmacja Dolnośląska”



Fundacja powstała w roku 2001, a sądowo została zarejestrowana 15 stycznia 2002 roku. Powołana została przez grupę 25 farmaceutów z aptek i Wydziału Farmaceutycznego, Dolnośląską Izbę Aptekarską, Przedsiębiorstwo Farmaceutyczne Hasco-Lek oraz nie istniejącą już dzisiaj Hurtownię Aptekarską „Hygea”. Z datków tych osób i instytucji został utworzony fundusz założycielski, następnie wybrano Zarząd i Radę Programową Fundacji.

Prezesem Fundacji został wybrany prof. dr hab. Janusz Pluta, a przewodniczącą Rady Programowej dr Alicja Noculak-Palczewska, którzy pełnią swoje funkcje do dnia dzisiejszego.

Fundacja została powołana w celu wspierania wszelkich inicjatyw środowiska farmaceutycznego, w tym w szczególności w celu pomocy wrocławskiemu Wydziałowi Farmaceutycznemu. Statut przewiduje możliwość zakupu sprzętu i aparatury, podręczników, finansowanie wydawnictw z zakresu farmacji, szkoleń, konferencji i zjazdów, wspieranie finansowe studentów i osób związanych z farmacją.

Jakie cele udało się zrealizować w ciągu minionego okresu działalności Fundacji? Na pewno do najważniejszych przedsięwzięć należało doprowadzenie do powstania apteki szkoleniowej „Akademickiej” w budynku Centrum Klinicznego Uniwersytetu Medycznego przy ul. Borowskiej. Przyczyną powołania placówki była chęć pomocy w prowadzeniu praktycznego szkolenia studentów na kierunku farmacji. Powstała tym samym nowoczesna apteka, dobrze wyposażona, prowadząca praktyki wakacyjne, staże, ćwiczenia dla studentów, jak również jest bazą w praktycznym szkoleniu podyplomowym farmaceutów.

Każdego roku, od momentu powstania, Fundacja wspiera finansowo różnego rodzaju studenckie i pracownicze imprezy na wrocławskim Wydziale Farmacji. Corocznie fundowane są przez Fundację nagrody dla wyróżniających się absolwentów oraz stypendia dla studentów będących w trudnej sytuacji materialnej. Fundacja bierze również udział w finansowaniu i działaniach organizacyjnych takich jak zakupu książek i wyposażenia dla katedr i zakładów Wydziału Farmaceutycznego, dofinansowuje wyjazdy naukowe pracowników.

Jest rzeczą oczywistą, że wielkość i zakres działań na rzecz środowiska uzależniona jest od wielkości gromadzonych przez Fundację środków finansowych.

Przez ostatnie lata swojej działalności Fundacja udowodniła, że organizacja o takim charakterze jest w naszym środowisku potrzebna i może ona zdziałać wiele dobrego na rzecz jego rozwoju.

Dieta wegetariańska – korzyści i zagrożenia dla zdrowia

W ostatnich latach coraz więcej osób szczególnie młodych, zastępuje tradycyjny sposób odżywiania się różnego typu dietami, w tym wegetariańskimi. Wśród powodów, decydujących o zmianie sposobu żywienia, wegetarianie wymieniają względy zdrowotne, etyczne, moralne, ekonomiczne, ekologiczne i humanitarne [1]. Termin „wegetarianizm” wywodzi się od łacińskiego słowa „vegetabilis” - roślinny. Jego etymologia jest łączona także ze słowami: „vegetare” – rosnąć, kwitnąć lub „vegetus” – zdrowy, silny [2].

Pojęcie diety wegetariańskiej nie jest jednoznaczne. Istnieją różne rodzaje wegetarianizmu różniące się głównie doбором grup produktów. Są to [1,2]:

- Semiwegetarianizm – spożywa się produkty roślinne i zwierzęce, z wyjątkiem czerwonego mięsa.
- Laktowegetarianizm – oprócz produktów roślinnych dozwolone jest spożywanie mleka i jego przetworów.
- Owowegetarianizm – oprócz produktów roślinnych dopuszcza się spożywanie jaj.
- Laktoowowegetarianizm – oprócz produktów roślinnych dopuszcza się spożywanie mleka i jego przetworów oraz jaj.
- Peskatarianizm – dieta roślinna jest urozmaicona przez spożywanie ryb.
- Dieta makrobiotyczna – występują w niej tylko produkty pochodzenia roślinnego ale głównie zboża i jego produkty.
- Wegetarianizm ścisły, czyli weganizm – spożywa się tylko produkty roślinne, nie dopuszcza się żadnych produktów pochodzenia zwierzęcego. Jego odmiany to: witarianizm – spożywanie tylko surowych owoców i warzyw oraz frutarianizm – spożywanie tylko surowych owoców.

Porównanie wartości odżywczej diet wegetariańskich i niewegetariańskich

Wartość energetyczna diet wegetariańskich i niewegetariańskich

Źródłem energii w pożywieniu są składniki pokarmowe: tłuszcze, węglowodany i białka. W organizmie ze spalenia 1 g tłuszczu powstaje 9 kcal, z 1 g białek i węglowodanów – 4 kcal [3]. Największą wartość energetyczną mają produkty żywnościowe zawierające dużą ilość tłuszczu i węglowodanów prostych (tłuszcze jadalne, tłuste ryby i mięsa, orzechy, chałwa, czekolada). Istotny wpływ na ilość energii zawartej w pożywieniu ma także sposób jego przygotowania, w przebiegu którego może zwiększyć się ilość zawartego w pokarmie tłuszczu jak np. smażenie na tłuszczu, dodanie śmietany czy oleju [3].

Badania przeprowadzone wśród osób żywiących się różnymi rodzajami diet wegetariańskich wykazały, że diety te z reguły dostarczają mniejszych ilości energii niż diety niewegetariańskie. Najmniej energii dostarczały diety wegańskie [4].

Ilość i rodzaj białka w dietach wegetariańskich i niewegetariańskich

Jak wykazały badania ilość białka ogółem w dietach wegetariańskich jest znacznie niższa niż w dietach niewegetariańskich, co wynika z istotnie mniejszej jego zawartości w produktach roślinnych (do 12%) niż w zwierzęcych (do 30%) [5,6]. Białko występujące w dietach niewegetariańskich jest białkiem pochodzenia roślinnego i zwierzęcego, natomiast w dietach wegetariańskich w zależności od rodzaju diety występuje tylko białko pochodzenia roślinnego (weganizm), bądź białko pochodzenia roślinnego i zwierzęcego (dieta wegetariańska, lakto- i laktoowoowegetariańska oraz peskatarianizm). Białka zwierzęce (mleka, mięsa, jaj) są białkami pełnowartościowymi, ponieważ zawierają wszystkie niezbędne aminokwasy w ilościach odpowiadających zapotrzebowaniu człowieka i dzięki temu wystarczają do utrzymania życia oraz wzrostu i rozwoju organizmu [1]. Białka roślinne natomiast są białkami częściowo niepełnowartościowymi, ponieważ zawierają wszystkie niezbędne aminokwasy ale niektóre z nich w ilościach niewystarczających do wzrostu organizmu, a jedynie do utrzymania życia. W produktach zbożowych w zbyt małych ilościach występują aminokwasy takie jak: lizyna, treonina, metionina a w przypadku kukurydzy - również tryptofan. W białkach roślin strączkowych aminokwasem niedoborowym jest metionina. Z białek roślinnych wyjątkowo białka soi, a także orzechów, odznaczają się relatywnie wysoką wartością odżywczą, lecz także nie mogą zastąpić w 100% pełnowartościowego białka zwierzęcego [3,7].

Diety wegetariańskie, ze względu na wyłączną lub przeważającą zawartość białka pochodzenia roślinnego mogą więc być ubogie w niektóre niezbędne dla organizmu aminokwasy. Uwzględnienie natomiast w diecie wegetariańskiej jaj lub mleka, jak to ma miejsce w diecie lakto- i laktoowoowegetariańskiej, daje możliwość uzupełnienia aminokwasów występujących w niedoborze w białkach roślinnych, np. lizyny, która w białkach zwierzęcych występuje w nadmiarze. Produkty zbożowe i białka produktów mlecznych są przykładem tzw. białek komplementarnych, ponieważ produkty zbożowe zawierają stosunkowo dużo metioniny i cysteiny a ich aminokwasem ograniczającym jest lizyna, w którą obfitują produkty mleczne uboższe z kolei w aminokwasy siarkowe [7]. Wartość odżywcza białka jest również determinowana jego strawnością oraz przyswajalnością aminokwasów, które nie zawsze są dla organizmu dostępne. W przypadku białek pochodzenia roślinnego, przeciętna przyswajalność aminokwasów wynosi ok. 80% lub mniej, podczas gdy dla białek zwierzęcych ok. 90%. Biorąc pod uwagę strawność stwierdzono, że białka roślinne, w odróżnieniu od białek zwierzęcych, są gorzej wykorzystywane przez organizm człowieka, co spowodowane jest obecnością w produktach roślinnych błonnika pokarmowego i substancji hamujących działanie enzymów trawiennych [3]. Mniejsza strawność białka roślinnego może być zdeterminowana także obecnością w produkcie roślinnym czynników antyodżywczych i inhibitorów enzymów proteolitycznych i amylolitycznych, takich jak: inhibitory tripsyny, polifenole i fosforany inozytolu, występujące

w znacznych ilościach np. w nasionach roślin strączkowych. Ich obecność powoduje konieczność poddawania tych nasion moczeniu i obróbce termicznej, dzięki której wchłanianie białka może się znacznie zwiększyć w wyniku inaktywacji ww. substancji zmniejszających jego biodostępność [7].

Rodzaj i ilość tłuszczów w dietach wegetariańskich i niewegetariańskich

Tłuszcze jadalne mogą być pochodzenia roślinnego lub zwierzęcego [8]. Diety niewegetariańskie dostarczają obu rodzajów tłuszczów, jednak ze znaczną przewagą tłuszczów zwierzęcych. W dietach wegetariańskich natomiast, przeważają tłuszcze pochodzenia roślinnego oraz w zależności od typu wegetarianizmu występują w nich niewielkie ilości tłuszczów pochodzenia zwierzęcego [3]. Ponadto diety wegetariańskie dostarczają na ogół mniej tłuszczu niż diety zwyczajowe [1,7,8]. Jednak niektóre badania wykazały, że diety wegetariańskie mogą dostarczać większych lub zbliżonych do diet niewegetariańskich ilości tłuszczów [6,8,9,10]. Stwierdzono, że największą ilość nasyconych kwasów tłuszczowych dostarczały diety niewegetariańskie [6,11], a najmniejszą – dieta wegańska [10,12]. Zawartość wielonienasyconych kwasów tłuszczowych w dietach wegetariańskich była wyższa niż w dietach niewegetariańskich. Największe ilości tych kwasów dostarczała dieta wegańska, mniejsze – dieta peskatariańska oraz lakto- i laktoowo-wegetariańska [6,12]. Badania przeprowadzone wśród osób żywiących się różnymi rodzajami diet wegetariańskich [6,13] wykazały, że diety te dostarczały znacznie niższych ilości cholesterolu niż diety niewegetariańskie [9,14]. Wg zaleceń WHO spożycie cholesterolu z dzienną racją pokarmową nie powinno przekraczać 300 mg. Jest to związane z profilaktyką chorób układu krążenia [3]. Z badań wynika, że diety niewegetariańskie dostarczają cholesterol w ilościach przekraczających tę normę [8,9,11].

Ilość i rodzaj węglowodanów w dietach wegetariańskich i niewegetariańskich

Badania przeprowadzone wśród wegetarian wykazały, że ich diety w większości przypadków dostarczały podobnych ilości węglowodanów jak diety niewegetariańskie [5,8,14], natomiast wszystkie diety wegetariańskie dostarczały więcej błonnika pokarmowego niż diety niewegetariańskie [1,8,9,15]. Błonnik występuje w produktach pochodzenia roślinnego. Bogatym jego źródłem są: produkty z pełnych ziaren zbóż (kasze oraz pełnoziarniste pieczywo i makarony), brązowy ryż, owoce, warzywa i ich przetwory oraz rośliny strączkowe [16]. Błonnik nie jest wykorzystywany jako źródło energii ale pełni w organizmie wiele ważnych funkcji i z tego względu jest uznawany za niezbędny składnik pożywienia [3]. Reguluje pracę przewodu pokarmowego, zwiększa perystaltykę, przyspiesza pasaż a poprzez to zapobiega zaparciom, uchyłkom i nowotworom jelita grubego. Rozpuszczalne frakcje błonnika (pektyny i gumy) zmniejszają stężenie cholesterolu całkowitego i LDL we krwi – zapobiegają więc rozwojowi miażdżycy i chorobom układu krążenia [17-19].

Zawartość witamin w dietach wegetariańskich i niewegetariańskich

Witamina B1 (tiamina) występuje głównie w produktach pochodzenia roślinnego, takich jak: otręby zbożowe, pieczywo razowe, płatki owsiane, warzywa strączkowe oraz orzechy [3]. Jej zawartość w dietach wegetariańskich i niewegetariańskich jest porównywalna [6,9,10,11,14,20].

Witamina B2 (ryboflawina) - głównym jej źródłem jest mleko i jego przetwory, jaja, mięso, ryby oraz produkty zbożowe. Jej lepszemu wytwarzaniu przez florę bakteryjną w przewodzie pokarmowym sprzyja dieta bogata w błonnik pokarmowy [3]. Wyniki badań wykazały, że diety wegetariańskie dostarczają mniejszych ilości tej witaminy niż niewegetariańskie [6,10,12,13,20].

Witamina B6 (pyrydoksyna) występuje w produktach pochodzenia zarówno zwierzęcego jak i roślinnego. Znaczne jej ilości znajdują się w kielkach pszenicy, warzywach strączkowych, orzechach, jajach, wątrobie, mięsie i rybach [3]. Jednak w niektórych warzywach może występować w postaci biologicznie nieprzyswajalnych glikozydów pyrydoksyny. Łatwo też ulega rozkładowi podczas obróbki kulinarnej, a jej niedobór szybciej rozwija się u osób spożywających diety wysokobiałkowe [1]. Wyniki badań wskazują, że ilości pyrydoksyny w dietach wegetariańskich były zbliżone do jej zawartości w dietach niewegetariańskich [6,10,13,20].

Witamina B12 (kobalamina), występuje tylko w produktach pochodzenia zwierzęcego - w mięsie, podrobach, rybach, jajach [3]. Zatem odżywianie się wyłącznie produktami roślinnymi może prowadzić do jej niedoboru w organizmie. Potwierdzają to wyniki badań - znacznie mniejsze ilości kobalaminy dostarczały bowiem diety wegetariańskie niż niewegetariańskie [6,10,13,20].

Kwas foliowy występuje prawie we wszystkich produktach żywnościowych pochodzenia zarówno roślinnego jak i zwierzęcego, w postaci związków wieloglutaminowych - folianów. Najbogatszymi źródłami folianów są: wątroba i zielone warzywa liściaste takie jak szpinak, brukselka, bób, kalafior czy brokuły (pod warunkiem, że są spożywane surowe lub krótko gotowane). Znaczne ilości występują również w kielkach zbóż i jajach [3]. Foliiany bardzo łatwo ulegają utlenieniu podczas przechowywania produktów spożywczych, a także w czasie gotowania i termicznego przetwarzania (straty od 50 do 90%) [1]. Jak wykazały badania zawartość folianów w dietach wegetariańskich jest wyższa niż w niewegetariańskich [6,10,13].

Źródłem **witaminy C** w pożywieniu są warzywa i owoce. Z warzyw najwięcej tej witaminy zawierają: nać pietruszki, papryka oraz warzywa kapustne, a z owoców: owoce dzikiej róży, czarne porzeczki, truskawki oraz owoce cytrusowe [3]. Jest ona również jedną z najbardziej nietrwałych witamin, ponieważ jest wrażliwa na działanie tlenu, wysokich temperatur i promieni ultrafioletowych. Najmniejsze jej straty występują przy zamrażaniu produktów. Wyniki badań wykazały, że diety wegetariańskie dostarczały większych ilości witaminy C niż niewegetariańskie [6,9,10,13].

Witamina A jako retinol występuje wyłącznie w produktach pochodzenia zwierzęcego, natomiast jej prowitaminy (karotenoidy) głównie w produktach pochodzenia roślinnego [3]. Zatem diety ściśle wegetariańskie, tj. wegańskie, dostarczają wyłącznie karotenoidów. Głównym źródłem retinolu są: produkty mleczarskie, jaja, wątroba, podroby, ryby.

Źródłem karotenoidów natomiast są żółte, pomarańczowe i czerwone warzywa, owoce oraz warzywa liściaste [3]. Wyniki badań wskazują, że diety wegetariańskie z reguły dostarczają większych ilości witaminy A niż diety niewegetariańskie [9,10,13].

Witamina D występująca w organizmie człowieka pochodzi z dwóch źródeł: z syntezy skórnej zachodzącej pod wpływem promieni ultrafioletowych (około 80%) oraz z pożywienia. W żywności witamina D występuje w niewielkich ilościach, głównie w produktach pochodzenia zwierzęcego: rybach, wątrobie. Coraz częściej w wielu krajach wzbogacane są w nią margaryny, produkty zbożowe oraz mleko i jego przetwory [3]. Zatem diety wegetariańskie ze względu na brak lub niewielki udział produktów pochodzenia zwierzęcego będą dostarczać mniejszych ilości witaminy D. Potwierdzają to wyniki przeprowadzonych badań. Wśród diet wegetariańskich diety wegańskie dostarczały najmniejszych ilości tej witaminy [3].

Witamina E (tokoferol) występuje głównie w roślinach. Tłuszcze zwierzęce zawierają jej stosunkowo niewiele. Bogatym jej źródłem są oleje z kielków różnych nasion (np. pszenicy) oraz oleje roślinne [3]. Naturalnie występujące tokoferole nie są jednak stabilne i podczas przechowywania i przetwarzania żywności mogą zachodzić ich straty. Np. gotowanie powoduje 10% straty witaminy E. Straty te są znacznie wyższe przy smażeniu czy pieczeniu, a powtórne ogrzewanie olejów stosowanych do smażenia powoduje całkowity jej rozkład [3]. Wyniki przeprowadzonych badań wskazują, że diety wegetariańskie dostarczają większych ilości witaminy E niż diety niewegetariańskie [6,12,13].

Zawartość składników mineralnych w dietach wegetariańskich i niewegetariańskich

Jak wynika z badań wykonanych w różnych krajach, większych ilości **żelaza** dostarczają diety wegetariańskie niż niewegetariańskie [6,9,13,14]. Jednak diety wegetariańskie dostarczają żelaza niehemowego o mniejszej dostępności biologicznej. Stopień wchłaniania żelaza w jelicie cienkim z różnych produktów jest różny i zależy od formy w jakiej żelazo występuje. Spożywanie dużych ilości produktów zbożowych oraz strączkowych dostarcza znacznych ilości żelaza ale jest ono w postaci niehemowej, która charakteryzuje się niskim wchłanianiem (1-5%) w jelicie cienkim, w porównaniu do dużo lepiej (ok. 20%) wchłanianej postaci hemowej znajdującej się w produktach mięsnych [3]. Wegetarianie są bardziej narażeni na niedobory żelaza niż niewegetarianie. Wynika to z faktu wyeliminowania z ich diety produktów pochodzenia zwierzęcego, zawierających lepiej wykorzystywaną przez organizm hemową formę żelaza przy równoczesnej obecności w niej znacznych ilości substancji utrudniających wchłanianie żelaza niehemowego, spożywanego z żywnością pochodzenia roślinnego (fityniany, polifenole). Warunkiem poprawy biodostępności żelaza z diety wegetariańskiej jest równoczesne spożywanie produktów bogatych w żelazo niehemowe oraz żywności będącej dobrym źródłem witaminy C [1]. Sugeruje się, że spożycie żelaza przez wegetarian powinno być 1,8 razy większe niż niewegetarian, ze względu na niższą biodostępność tego pierwiastka z diet wegetariańskich [21].

Wapń – jego najlepszym źródłem jest mleko i jego przetwory: kefir, jogurty,

sery żółte i białe, ponieważ z tych produktów jest on dobrze wchłaniany w organizmie. Znaczącym źródłem tego pierwiastka są także niektóre konserwy rybne, np. sardynki, zwłaszcza spożywane z ośmi. Wapń występuje również w dość dużych ilościach w roślinach strączkowych i niektórych warzywach, ale jego przyswajalność z tych produktów jest utrudniona z powodu zawartości w nich błonnika pokarmowego oraz szczawianów i fitynianów. Substancje te tworzą z wapniem trudno rozpuszczalne związki, utrudniające jego wchłanianie w przewodzie pokarmowym [3]. W badaniach stwierdzono, że zawartość wapnia w dietach wegetariańskich i niewegetariańskich była zróżnicowana w zależności od diety. Diety lakto- i laktoowo-wegetariańskie dostarczały większych, a wegańskie - mniejszych ilości wapnia niż diety niewegetariańskie [6,9]. Stosowanie diet wegańskich ze względu na brak w ich składzie produktów mlecznych może przyczynić się do powstawania w organizmie niedoborów wapnia [1].

Magnez w największych ilościach występuje w produktach pochodzenia roślinnego. Najwięcej zawiera go kakao, kasza gryczana, otręby pszenne a także ciemne pieczywo, nasiona roślin strączkowych oraz orzechy. Ważnym źródłem tego pierwiastka, mimo niskiej w nich jego zawartości, są również warzywa liściaste, ponieważ magnez wchodząc w skład chlorofilu występuje w zielonych częściach roślin [3]. Wyniki przeprowadzonych badań wskazują, że diety wegetariańskie dostarczają większych ilości magnezu niż niewegetariańskie [6,9,13].

Cynk występuje zarówno w produktach pochodzenia zwierzęcego jak i roślinnego, takich jak mięso i wątroba zwierząt, sery podpuszczkowe, nasiona roślin strączkowych, produkty zbożowe, orzechy. Jednak jego wchłanianie z produktów roślinnych jest utrudnione przez obecność w nich kwasu szczawowego i błonnika pokarmowego [3]. Wyniki badań przeprowadzonych w różnych krajach świata wskazują, że diety wegetariańskie dostarczają mniejszych ilości cynku niż diety niewegetariańskie [6]. Jednak mimo mniejszej wchłanialności z produktów roślinnych zawartość cynku w organizmie większości dorosłych wegetarian jest odpowiednia. Przypuszczalnie wynika to ze zdolności organizmu do adaptacji do diety wegetariańskiej, czego wynikiem jest wzrost absorpcji danego pierwiastka. Dzieci jednak mogą być bardziej wrażliwe na niedostateczną ilość cynku niż dorośli, szczególnie jeśli stosunek fitynianów w diecie do zawartości w niej cynku jest bardzo wysoki. Jest to spowodowane prawdopodobnie tym, że dzieci potrzebują większych ilości tego pierwiastka z powodu szybkiego wzrostu [22].

Zawartość **jodu** w produktach spożywczych pochodzenia roślinnego zależy od jego ilości w środowisku. W wielu krajach jest bardzo niska ze względu na znikomą zawartość jodu w glebie. Żywność pochodzenia zwierzęcego (jaja, sery, mleko, mięso, ryby i podroby) może natomiast dostarczać większych ilości jodu. Jednak najlepszym źródłem tego pierwiastka w diecie są ryby morskie [3,23]. W przypadku wegan nie spożywających produktów pochodzenia zwierzęcego ani morskiego ilość jodu dostarczanego z dietą może być niewystarczająca. W niektórych przypadkach u wegetarian spożywających dużo żywności pochodzenia morskiego oraz wodorosty morskie ilość jodu w diecie może być bardzo wysoka [21].

Podsumowanie

Wartość odżywcza diet wegetariańskich oraz zagrożenia i korzyści jakie mogą wpływać z ich stosowania są różne i zależą głównie od ich rodzaju.

Zagrożenia dla zdrowia wynikające ze stosowania diet wegetariańskich:

- Występowanie w dietach wegetariańskich głównie białka roślinnego – częściowo niepełnowartościowego i gorzej przyswajalnego, stanowi zagrożenie wystąpienia w organizmie niedoborów niektórych aminokwasów egzogennych występujących tylko w białkach zwierzęcych. Szczególnie narażeni na te niedobory są weganie, których dieta nie zawiera żadnych produktów pochodzenia zwierzęcego.
- Nie spożywanie przez wegan produktów pochodzenia zwierzęcego będących źródłem cholesterolu może prowadzić do zahamowania syntezy związków steroidowych w organizmie (kwasy żółciowe, hormony płciowe i kory nadnerczy).
- Brak w diecie wegańskiej witaminy B12 (występuje wyłącznie w produktach pochodzenia zwierzęcego) może prowadzić do wystąpienia anemii megaloblastycznej.
- Zbyt mała podaż z dietą wegetariańską (głównie wegańską) witaminy D, która występuje w produktach pochodzenia zwierzęcego, może w konsekwencji prowadzić do rozwoju krzywicy u dzieci i osteomalacji kości u dorosłych.
- Mała zawartość w diecie wegetariańskiej lepiej wchłanianego żelaza hemowego może prowadzić do występowania niedoborów tego pierwiastka w organizmie, a w konsekwencji do niedokrwistości. Szczególnie ryzyko rozwoju anemii istnieje u wegan.
- Dostarczanie z dietą wegetariańską, a szczególnie wegańską, zbyt małych ilości wapnia może prowadzić do występowania niedoboru tego pierwiastka w organizmie, czego skutkiem mogą być: tężyczka, krzywica, osteomalacja kości czy osteoporoza.
- W dietach wegetariańskich, szczególnie wegańskich, może występować także niedobór cynku, ponieważ jest to pierwiastek znacznie lepiej wchłaniany z produktów pochodzenia zwierzęcego. Skutkiem jego niedoboru mogą być m.in.: zmiany rumieniowe na skórze, wypadanie włosów, zmniejszenie odporności komórkowej, upośledzenie gojenia się ran i inne.
- Z powodu niedostatecznego dostarczania jodu z dietą wegańską istnieje ryzyko niedoboru tego pierwiastka w organizmie, a skutkiem tego mogą być m.in. zaburzenia czynności tarczycy.

Korzyści dla zdrowia wynikające ze stosowania diet wegetariańskich:

- Mniejsza zawartość tłuszczów (szczególnie nasyconych kwasów tłuszczowych) oraz cholesterolu, a także większa zawartość wielonienasyconych kwasów tłuszczowych w dietach wegetariańskich jest korzystna z punktu widzenia profilaktyki chorób układu krążenia oraz przyczynia się do tego, że wegetarianie mają niższą

masę ciała niż niewegetarianie.

- Większa ilość błonnika pokarmowego spożywanego z dietami wegetariańskimi działa korzystnie na pracę przewodu pokarmowego oraz zapobiega rozwojowi chorób cywilizacyjnych takich jak choroby układu krążenia, otyłość, nowotwory jelita grubego.
- Większa zawartość w dietach wegetariańskich wit. E (naturalnego antyoksydanta) może zapobiegać rozwojowi nowotworów, a większa zawartość folianów – wystąpieniu anemii megaloblastycznej.
- Wegetariański sposób żywienia i styl życia wegetarian może chronić przed rozwojem niektórych chorób lub wspomagać ich leczenie, np. cukrzycy, chorób układu krążenia.
- Wśród wegetarian występuje niższa śmiertelność niż wśród niewegetarian, co wynika z rzadszego występowania u nich wielu chorób, a szczególnie chorób układu krążenia.

Wnioski:

1. Korzyści i zagrożenia wynikające ze stosowania diety wegetariańskiej zależą od jej rodzaju.
2. Największe ryzyko wystąpienia niedoborów składników odżywczych występuje w przypadku stosowania diety wegańskiej.
3. Inne rodzaje diet wegetariańskich (lakto-, laktoowo-, semi- czy peskatariańska) nie stwarzają już tak wielu zagrożeń i rozważne ich stosowanie może przynieść także pewne korzyści dla zdrowia.
4. Diety wegetariańskie nie mogą być stosowane w okresie rozwoju i wzrostu, a więc przez dzieci, młodzież, kobiety w ciąży i karmiące.

Piśmiennictwo:

1. Ziemiański Ś.: *Wegetarianizm w świetle nauki o żywności i żywieniu*. Wyd. Instytut Danone, Warszawa, 1997.
2. Makarewicz-Wujec M., Kozłowska-Wojciechowska M.: Plusy i minusy wegetarianizmu. *Przeg. Gastronom.* 2000, 2, 12-13.
3. Gawęcki J., Hryniewiecki L.: *Żywnienie człowieka. Podstawy nauki o żywieniu*. Wyd. Nauk. PWN, Warszawa, 2005.
4. Kennedy E. T., Bowman S. A., Spence J. T., Freedman M., King J.: Popular diets: correlation to health, nutrition, and obesity. *J. Am. Diet. Assoc.*, 2001, 101, 411-420.
5. Huang Y. Ch., Lin W. J., Cheng C. H., Su K. H.: Nutrient intakes and iron status of healthy young vegetarians and nonvegetarians. *Nutr. Res.*, 1999, 19, 663-674.
6. Draper A., Levis J., Malthotra N.: The energy and nutrient intakes of different types of vegetarian: a case for supplements? *Br. J. Nutr.*, 1993, 69, 3-19.
7. Gawęcki J. (red): *Białka w żywności i żywieniu*. Instytut Danone – Fundacja Promocji Zdrowego Żywienia, Warszawa, 1998.
8. Appleby P. N., Thorogood M., Mann J. I., Key T. J. A.: The Oxford Vegetarian Study: an overview. *Am. J. Clin. Nutr.* 1999, 70(suppl), 525-531.
9. Traczyk I., Ziemiański Ś.: Porównanie wartości odżywczej racji pokarmowych wegetarian i osób żywiących się tradycyjnie. *Żyw. Człow. i Metab.*, 2000, 27, 55-69.
10. Janelle K. Ch., Barr S. I.: Nutrient intakes and eating behavior scores of vegetarian and nonvegetarian women. *J. Am. Diet. Assoc.*, 1995, 95, 180-189.
11. Lee H. Y., Woo J., Chen Z. Y., Leung S. F., Peng X. H.: Serum fatty acid, lipid profile and dietary intake of Hong Kong Chinese omnivores and vegetarians. *Eur. J. Clin. Nutr.*, 2000, 54, 768-773.
12. Spencer E. A., Appleby P. N., Davey G. K., Key T. J.: Diet and body mass index in 38 000 EPIC-Oxford meat-eaters, fish-eaters, vegetarians and vegans. *Inter. J. Obesity*, 2003, 27, 728-734.
13. Haddad E. H., Berk L. S., Kettering J. D., Hubbard R. W., Peters W. R.: Dietary intake and biochemical, hematologic, and immune status of vegans compared with nonvegetarians. *Am. J. Clin. Nutr.* 1999, 70(suppl), 586-593.
14. Ball M. J., Bartlem M. A.: Dietary intake and iron status of Australian vegetarian women. *Am. J. Clin. Nutr.*, 1999, 70, 353-358.
15. Leblanc J. Ch., Yoon H., Kombadjian A.: Nutritional intakes of vegetarian population in France. *Eur. J. Clin. Nutr.*, 2000, 54, 443-449.
16. Paczkowska M., Białkowska M., Kunachowicz H.: Rola frakcji rozpuszczalnych i nierozpuszczalnych błonnika pokarmowego w profilaktyce i leczeniu otyłości. *Med. i Metab.*, 2001, 5, 59-63.
17. Bazzano L. A., He J., Ogden L. G., Loria C. M., Whelton P. K.: Dietary fiber intake and reduced risk of coronary heart disease in US men and women. *Arch. Intern. Med.*, 2003, 163, 1897-1904.
18. Bartnikowska E.: Wpływ włókna pokarmowego na metabolizm lipidów. *Żyw. Człow. i Metab.*, 1994, 21, 269-285.
19. Jensen Ch. D., Haskell W., Whittam J. H.: Long-term effects of water-soluble

- dietary fiber in the management of hypercholesterolemia in healthy men and women. *Am. J. Cardiol.*, 1997, 79, 34-37.
20. Donaldson M. S.: Food and nutrient intake of Hallelujah vegetarians. *Nutr. Food Sci.*, 2001, 31, 293-303.
 21. Position of the American Dietetic Association and Dietitians of Canada: Vegetarian Diets. *J. Am. Diet. Assoc.*, 2003, 103, 748-765.
 22. Gibson R. S.: Content and bioavailability of trace elements in vegetarian diets. *Am. J. Clin. Nutr.*, 1994, 59 (suppl), 1223-1232.
 23. Kudlackova-Krajcovicova M., Buckova K., Klimes I., Sebokova E.: Iodine deficiency in vegetarians and vegans. *Ann. Nutr. Metab.* 2003, 47, 183-185.

Od etykiety aptecznej do ulotki jako nośników informacji o leku

Etykieta (sygnatura) wisząca

Już od starożytności, przez średniowiecze, do czasów współczesnych posługiwano się różnorodną symboliką, początkowo do oznaczania kamienic i oficyn aptekarskich, a następnie przenoszonych na ozdobne etykiety apteczne. Tak jak godło lokalizowało aptekę, tak też spełniało rolę specjalistycznej zawodowej reklamy. Zwyczaj ten stał się powszechny w XVII i XVIII wieku i trwa do dzisiaj. Aptekami interesowali się już wówczas często sami królowie, stąd też między innymi August III oświadczył zasłużonemu dla korony aptekarzowi Michałowi Kielchowi, że na szyldzie apteki „herb masz przybić i używać!”



Rys. 1. Przykłady herbów aptekarskich, po lewej aptekarza wiedeńskiego (z wizerunkiem etykiety wiszącej), po prawej nieznanego z nazwiska aptekarza niemieckiego.

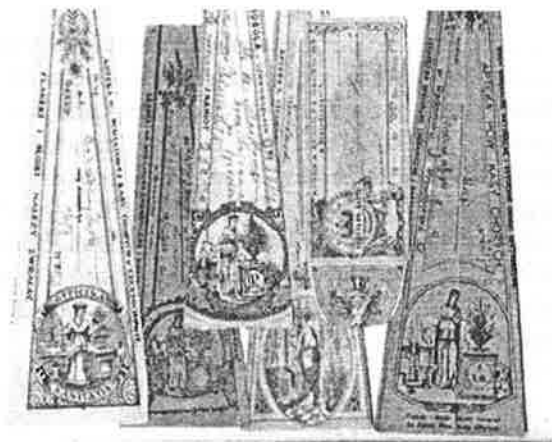
W Polsce, podobnie jak w całej Europie, przy wyborze aptecznych godła kierowano się wzorami z mitologii grecko-rzymskiej, symboliki biblijnej, symbolami były też egzotyczne zwierzęta jak lwy, bawoły, węże, a także motywy roślinne. Dominującym symbolem był oczywiście orzeł, najczęściej biały, czarny lub złoty. Niemal wszystkie godła były wyrazem swoistych uwarunkowań historycznych związanych z czasem ich powstania. Z okresu odkrywania nowych lądów mamy apteki „Pod Murzynem”, kiedy to apteka reklamowała w ten sposób leki egzotyczne, pochodzące z innych kontynentów. Jedna z nowotarskich aptek posiadała w swoim godle kozicę, inne wybierały na patronów sławne postacie historyczne, np. apteka „Królowej Jadwigi” w Krakowie.

Po rozbiorach wprowadzono do życia publicznego godła zaborców, a więc jednogłowego czarnego orła w Prusach i dwugłowe orły w monarchii austriackiej i carskiej Rosji. W latach 1815-1830 wprowadzono w zaborze rosyjskim mały herb królestwa, który na czarnym dwugłowym orle miał czerwoną tarczę z polskim białym orłem. Wprawdzie od 1841 roku zabroniono używania godeł aptecznych, jednak cenny patriotyczny opór trwał, czego przykładem były apteki „Pod Białym Orłem” w Radomiu, Brzesku i Krakowie. Wraz z postępem czasu pojawiły się nowości przesycone symboliką zawodową, a więc kielichy z węzami, kolby destylacyjne, mózdzierze, a nawet całe fasady aptek.

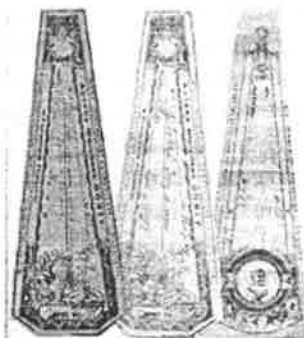
W momencie uspołecznienia aptek w Polsce, z dniem 8 stycznia 1951 roku znikły charakterystyczne symbole, a apteki zatraciły swój historyczny i komercyjny charakter stając się bezpłatnym społecznym środkiem pomocy medycznej. Całe szczęście, że zachowano eskulapa z kielichem. Wprawdzie unifikował wizualnie wszystkie apteki, był jednak nawiązaniem do zawodowej tradycji. Wprawdzie w chwili obecnej apteki powracają do symboli w nazewnictwie, jednak główny nacisk kładziony jest na ich wyróżnienie. Dlatego dzisiaj potrzebny jest neon, agresywne hasła i reklamy, a nie tradycyjne godło. „Apteka dla każdego”, „Twoja apteka” itp. To nazwy, które dominują. Gdzieś w tle przemykają patronaty współczesnych aptek będące przejawem szacunku dla tradycji zawodowej.

Początkowo sygnatury apteczne wypisywano na płóciennych wstążkach, uwiązanych do szyjek, później zaczęto nakładać napisy bezpośrednio na korpusie naczyń, malując je początkowo złotą farbą, a następnie, z powodu jej czernienia, zastąpiono ją czarną, białą lub czerwoną. Sygnatury od połowy XVIII w. pisano dwubarwną, barokową majuskułą, przy czym pierwsza litera była czerwona, a pozostałe czarne. Na szyldzikach pojawiły się skróty i znaki alchemiczne. W wieku XIX giną graniaste naczynia. Wprowadza się pełną dowolność w ich kształtach. Większość naczyń przybiera kształt cylindryczny, pojawiają się szlifowane zatyczki. Ornamentacja szkła XIX-wiecznego była już znacznie skromniejsza lub nie stosowano jej wcale, ograniczając się do białych napisów bez szyldzików lub do sercowatych, białych obrzeżonych tarcz z czarnymi sygnaturkami.

Pora opuścić temat szyldów aptecznych i zająć się etykietami i recepturkami aptecznymi, gdyż często to właśnie na nich powielaly się apteczne godła i symbole zawodowe, a także inicjały właścicieli. W posiadanym dużym zbiorze dziewiętnastowiecznych sygnaturek aptecznych mam istne perelki sprzed ponad 150 lat, stanowiące też spory kawałek historii, będąc w swoich czasach zarówno odpisem wykonanej recepty, jak i pełniąc funkcję reklamową. Dzisiaj to właśnie z nich dowiadujemy się, że np. apteka A. Hallaja w Bielsku już ponad 100 lat temu sprzedawała „wody mineralne sztuczne z zastosowaniem płynnego kwasu węglowego”, a apteka Stecki, Habera i Tomaszewski w Lublinie mieściła się w budynku Hotelu Europejskiego i wyróżniała się godłem sfinksa. Apteka „Farna” w Grodnie opisywała leki recepturowe na etykietce z widokiem budynku apteki stojącego przy miejscowym kościele. Z innej recepturki z tej samej apteki, wcześniejszej o 14 lat, dowiadujemy się, że wspomniana apteka miała w swoim godle tura. Etykieta „Apteki Centralnej” Grzegorza Dziemskiego w Chełmie reklamowała „lekarstwa specjalne zagraniczne i narzędzia chirurgiczne” i przyozdobiona była widokiem alchemicznego czy też aptecznego laboratorium.

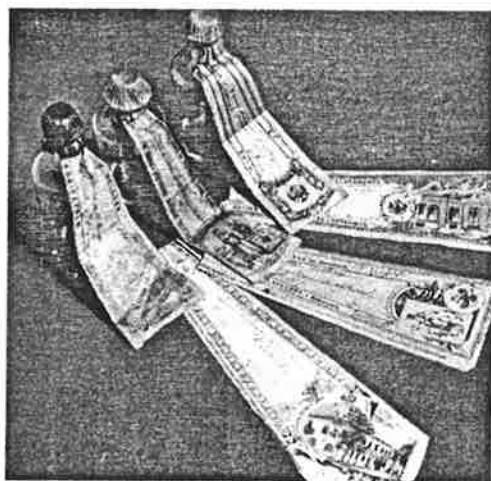


Rys.2. Etykiety wiszące z motywem Hygei.



Rys.3. Etykiety wiszące z popier-
siem Hipokratesa.

Stare recepturki posiadały kształt wydłużonego rombu i część węższą przymocowywano pod kapturkiem butelki, reszta swobodnie opadała ku podstawie. Początki używania „wiszących sygnatur” (hängsignaturer) nie są dokładnie znane, ale już na obrazach z XVI wieku spotykamy naczynia apteczne z etykietami, które były przywiązywane do ówczesnych wypukłych butelek nie przystosowanych do nalepiania etykiet. Samo określenie „sygnatura”, pochodzące od łacińskiego czasownika signare (zaopatrzyć znakiem, naznaczyć), funkcjonuje w aptekach już od dawna zastępując nazwę „etykieta”.

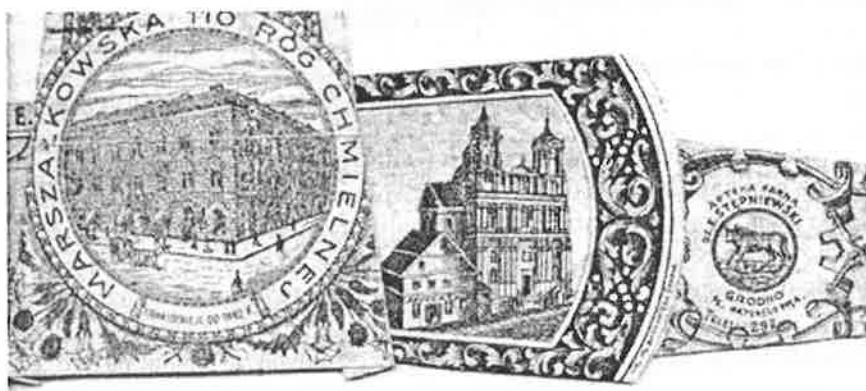


Rys.4. Przykłady mocowania etykiet wiszących na płynnych postaciach leków oficynalnych.

Pierwszy zatwierdzony dokument odnoszący się do realizowania recept w aptekach odnaleziono w przepisach medycznych z roku 1688, gdzie legendarny już dla

farmaceutów paragraf XXV mówi: „...natychmiast po otrzymaniu recepty każdy składnik ma zostać z pilnością skomponowany i we właściwym czasie dostarczony, a lekarstwo opatrzone sygnaturą zawierającą wskazówki od lekarza, datę i imię lekarza, jak przepisano...”

Według szwedzkich przepisów z 23 kwietnia 1776 r. na sygnaturach oprócz nazwiska lekarza i nazwy apteki, powinno znajdować się również nazwisko osoby ekspe-
diującej i data. Późniejsze, również szwedzkie przepisy z 25 stycznia 1787 r. powtarzają poprzednie zalecenia odnośnie do oznakowania aptecznych flaszek, puszek, kopert itp., podkreślając konieczność wpisywania dokładnego dawkowania leku. Dekorację sygnatur pierwotnie tworzyła tylko nazwa i symbol apteki, lecz z czasem pojawiły się na nich bogate ornamenty artystyczne często z elementami alegorycznymi.



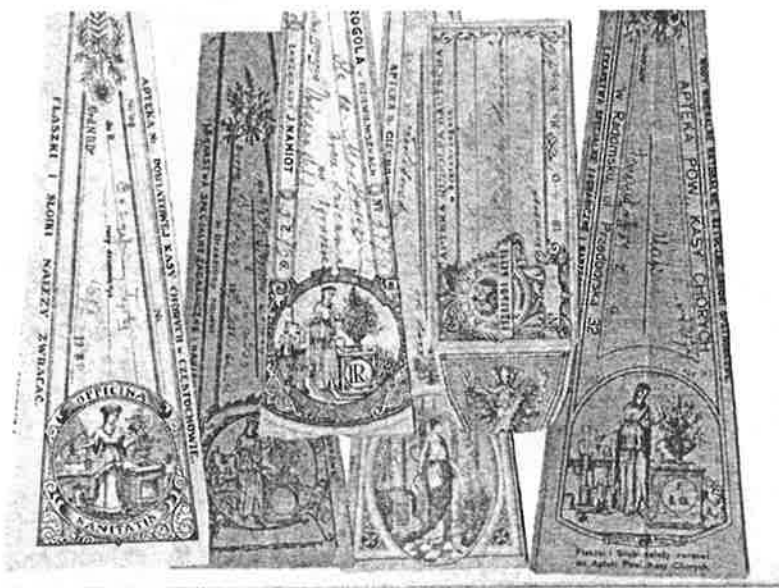
Rys.5. Wizualizacja aptek na części zdobniczej etykiet wiszących.



Rys.6. Motywy orłów zaborców.

Sygnatury wycinano samodzielnie, były one niegumowane, w białym, różowym i niebieskim kolorze. Najstarszą stosowaną tu techniką drukarską był początkowo miedzioryt lub drzeworyt sztorcowy. Do druku sygnatur dla bogatszych aptek stosowano technikę zwaną litografią, wprowadzoną do drukarstwa pod koniec XVIII w., po przypad-

kowym odkryciu dokonany w r. 1796 przez urodzonego w Pradze Aloisa (Aloysiusa) Senefeldera (1771-1834), który stwierdził, że płyty wapienne zwane „litograficznymi łupkami” mogą być, po wytrawieniu, używane do różnego typu druku litograficznego.

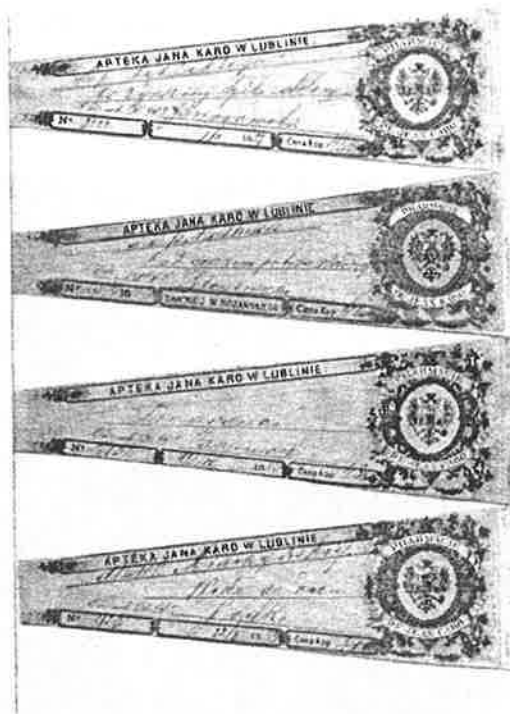


Rys. 7. Postać Hygei, w tle wyposażenie oficyny aptecznej.

Większość aptek jednak musiała zadowolić się prostszymi technikami drukarskimi. Nierzadko nazwę apteki i nazwisko aptekarza pisano ręcznie albo używano pieczęci imiennej. Prawie każda apteka miała w dawnych czasach swą własną płytkę sygnaturową, która w razie potrzeby wysyłana była w celu druku.

Wiszące sygnatury stosowano prawdopodobnie w większości krajów północnej i środkowej Europy, a więc nie tylko w Szwecji, Danii i Niemczech, ale również w Rosji, Finlandii, Anglii i Austrii, a także do lat czterdziestych XX wieku w Polsce. W Wiedniu zaniechano używania tychże w latach 70 i 80-tych XIX w., ale w prowincjonalnych austriackich miasteczkach zachowano je dłużej.

Od początku poza problemem emblematów umieszczanych na sygnaturach aptecznych pojawiło się zagadnienie koloru tychże sygnatur w zależności od rodzaju lekarstwa. Lekarstwa do użytku wewnętrznego mają być opatrzone sygnaturą z białego papieru, a lekarstwa do użytku zewnętrznego sygnaturą z papieru kolorowego, najczęściej niebieską, żółtą bądź czerwoną.



Rys.8. Różnokolorowe recepturki z apteki L. Caro w Lublinie; z 1883 r.

Rosyjskie sygnatury, zrobione były przeważnie z trójkątnego kawałka papieru, którego obie strony podwijano, by wzmocnić brzegi i uodpornić sygnaturę na rozlane lekarstwo. Po zużyciu lekarstwa można było zachować sygnaturę jako kopię recepty. Róg trójkąta zawiązywano nitką przy szyjce butelki, używano również laku. Na przedniej stronie sygnatury pisało zwykle nazwisko pacjenta, lekarza i osoby ekspediującej, jak również datę i dawkowanie leku. Składniki recepty zazwyczaj wypisywano na tylnej stronie sygnatury. Wielkość sygnatur rosyjskich wahała się przeważnie w granicach 5-15 cm, ale bywały też większe.



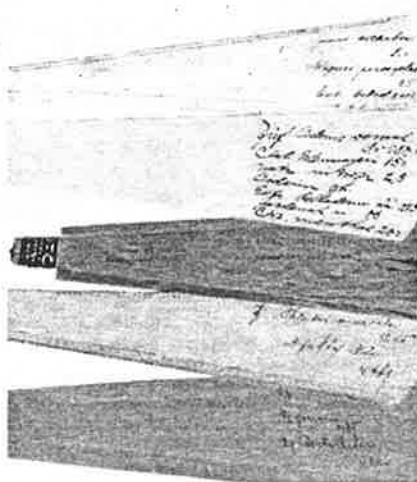
Rys.9. Inicjały właścicieli lub dzierżawców aptek.



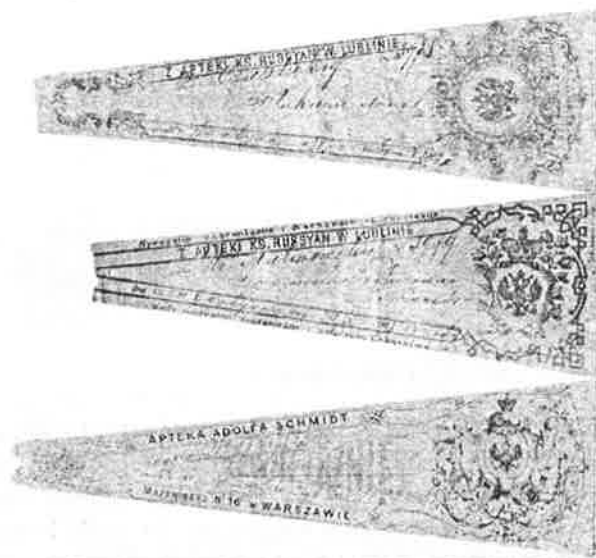
Rys. 10. Rewersy etykiet ze składem wykonanych recept.

W Anglii wiszące sygnatury nazywano „jaglabels” i spotykamy je na obrazach z XVIII w. William Chamberlaine, rzecznik zamiany wiszących sygnatur na nalepiane etykiety, argumentując swój pomysł już w r. 1819 pisał - „Wiele wypadków zdarzyło się z tego powodu, że sygnatury, które przywiązywano do szyjki butelek odpadały. Kwasy niszczą atrament i zżerają papier. Czasem koniec etykietki nie jest przymocowany naokoło szyjki butelki, tylko z wygodnictwa wsadzony do szyjki i przymocowany tam korkiem...”

Gumowane etykiety przyjęto później w Anglii powszechnie, do czego bez wątpienia przyczynił się postęp w produkcji butelek: „gładka powierzchnia wylanej w formie sześć- albo czterokątnej butelki nadawała się lepiej do przymocowania gumowanej etykietki niż nierówne, ręcznie robione butelki, flaszki i inne naczynia, które istniały w XVII i XVIII wieku.” Dla uzupełnienia należy też wspomnieć wiszące sygnatury, które wyrabiano z drewna lub metalu i wieszano na sznurku lub łańcuszku na około szyi większych pojemników w aptecznym magazynie i piwnicy.



Rys. 11. Rewersy etykiet ze składem wykonanych recept.

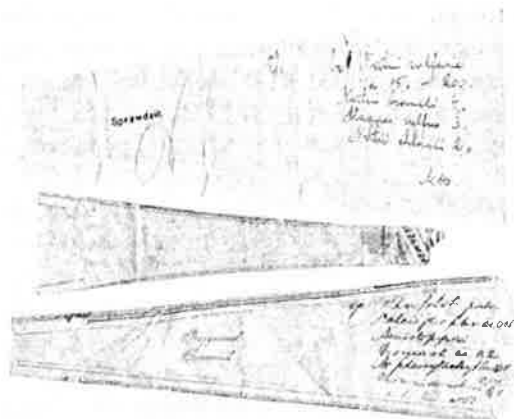


Rys. 11a. Obustronny widok etykiet wiszących.



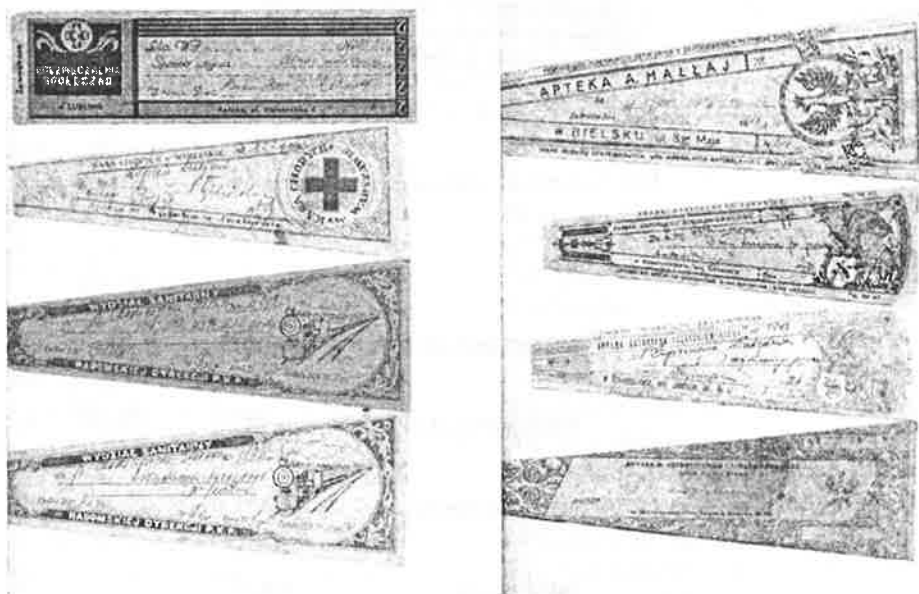
Rys. 11b. Obustronny widok etykiet wiszących.

Na stronie dekoracyjnej, obok grafiki, znajdowała się nazwa i nazwisko właściciela, data wydania, nazwisko pacjenta i sposób użycia. Na odwrocie znajdował się odpis recepty złożonej i co niezwykle ważne podpis wykonawcy leku i osoby sprawdzającej, z czasem była to pieczęć z treści „sprawdzono”. Początkowo recepturki były białe i różnokolorowe, a jedynie zapisany sposób użycia lub opis postaci leku decydował o drodze podania.



Rys.12. Rewersy sygnaturek z potwierdzeniem wykonania opisanych leków złożonych.

Podział na „zewnętrzne” i „wewnętrzne” pojawił się pod koniec lat trzydziestych dwudziestego wieku. Sygnatury z początku XX w. pisane były często na maszynie. Dystans między dawnymi sygnaturami aptecznymi, tymi dekoracyjnymi, małymi, ręcznie pisanymi dokumentami i dzisiejszymi drukowanymi przez komputer, samoprzylepnymi etykietami jest wielki - nasze są praktyczniejsze, ale z pewnością nie pobudzają aż tak wyobraźni.



Rys.13. Różne wizerunki orła polskiego i inne motywy zdobnicze.

Znalazła się w moich zbiorach też sygnaturka okazjonalna, żartobliwa w treści i myślę, że będzie interesującym zakończeniem dzisiejszego tematu. Została wypisana w Pacanowie, jak podaje autor, w aptece „Pod Bachusem”, magistra, doktora, prowizora farmacji i restauracji Franciszka Symferiana? Skład jej jest następujący:



Rys.14. Żart w kształcie etykiety wiszącej.

Rp.

Mixtura pedagogica 0,06

Radix diabolici 0,15

Nectari amorosi 0,1

Spiritus vini q.s.!!!

Jest też żartobliwy sposób użycia wybiegający poza medyczne wskazania i będący przykładem, że nasi koledzy sprzed lat potrafili zarówno pracować, jak i figlować. Dystans między dawnymi sygnaturami aptecznymi, tymi dekoracyjnymi, małymi, ręcznie pisanymi dokumentami i dzisiejszymi drukowanymi przez komputer, samoprzylepnymi etykietami jest wielki - nasze są praktyczniejsze, ale z pewnością nie pobudzają aż tak wyobraźni.

Przedstawiłem, z konieczności w dużym skrócie, temat wiszących sygnaturek aptecznych w oparciu o swoje pokaźne zbiory kolekcjonerskie i jest to po artykule historycznym w dolnośląskim Farmakonie, tym razem nieco szersze rozwinięcie tematu, odchodzącego dzisiaj do zawodowego lamusa. Najstarsza sygnaturka z 1858 roku, pochodząca z apteki w Kłodawie nie jest wzorem designu, nie mniej jednak fakt, iż przetrwała ponad 150 lat w stanie idealnym, podobnie jak inne dziewiętnastowieczne egzemplarze, stanowi o korzeniach naszego zawodu. Pozostałe wraz z biegnącym czasem zmieniały swój wizerunek, nie mniej stanowią świadectwo i powód do zadumy. A tak przy okazji to mamy już e-apteki, ale myślę, że e-recepturka nam nie grozi.

Ulotka przy leku - wybrane aspekty

Skromną funkcję informacyjną, jaką spełniała etykieta wisząca, przejęła z czasem ulotka przy leku. Początkowo niewielka i uboga w informacje, z czasem uległa dużej rozbudowie.

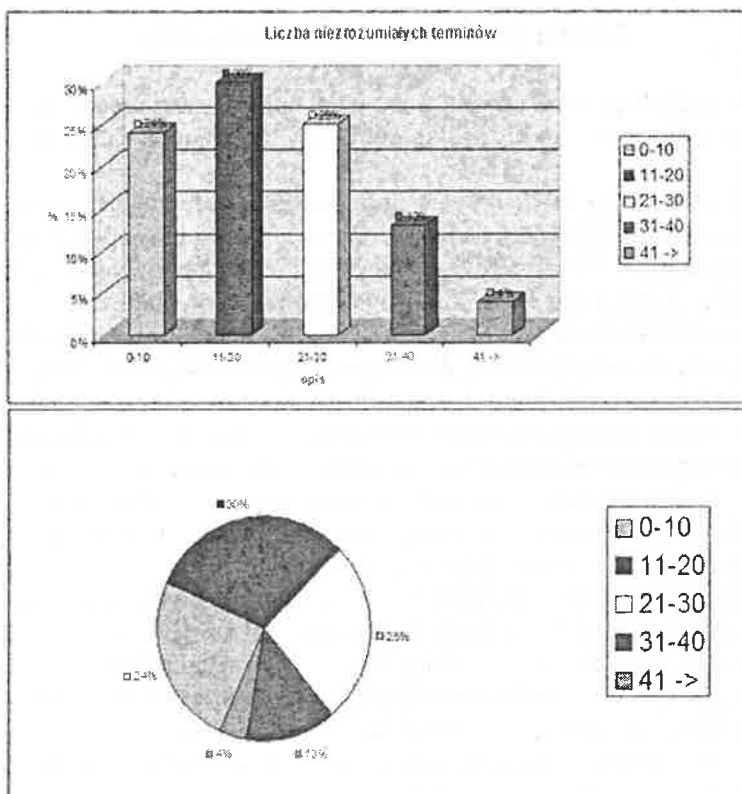
Pierwszym krokiem do pogłębienia wiedzy pacjenta jest ustna informacja udzielana przez wykwalifikowany personel: lekarzy, farmaceutów, pielęgniarki. Konsultacje te pacjenci cenią sobie najbardziej, ponieważ omawiane są wówczas sprawy, które ich bezpośrednio dotyczą i co ważne mogą natychmiast otrzymać odpowiedź na zadane pytanie. Uzyskanie możliwie pełnej i zrozumiałej informacji pozwalającej rozwiązać lęki i wątpliwości pacjenta, przyczynia się do osiągnięcia przez niego satysfakcji, czyli poczucia, że został należycie wysłuchany, a tym samym doceniony, a to z kolei w dużej mierze gwarantuje, że wyrazi zgodę na wszelkie ewentualne niedogodności związane ze stosowaniem leku. Niestety lekarze i farmaceuci nie mają wystarczająco dużo czasu na rozmowę z pacjentem, natomiast pacjenci zapominają wiele z tego, co zostało omówione podczas konsultacji i dzieje się to w krótkim czasie po opuszczeniu gabinetu czy apteki.

Dostarczenie pacjentowi pisemnej instrukcji może przyczynić się znacząco do zaoszczędzenia czasu lekarza i farmaceuty, a jednocześnie do utrwalenia rad przez nich udzielanych. Dobra komunikacja ustna wspomagana przez pisemną informację w pełni zaspokaja potrzeby pacjenta. Istotną zaletą pisemnej informacji jest również jej dostępność w przypadku, gdy zajdzie potrzeba sprawdzenia budzących wątpliwości kwestii. Ponadto mogą się nią posługiwać także osoby opiekujące się pacjentem.

Warto wspomnieć o jeszcze jednej niewątpliwie zalecanej pisemnej informacji kierowanej do pacjenta. Oferowanie mu literatury jako dodatku do konsultacji może być traktowane jako wyraz szacunku i opieki ze strony lekarza lub farmaceuty. Ponadto lepiej wyedukowani pacjenci są bardziej samodzielni, co zmniejsza często potrzebę ponownych wizyt. W przypadku leków OTC sprzedawanych w miejscach innych niż apteka, ulotka jest jedyną wskazówką dla pacjenta jak stosować lek bezpiecznie i skutecznie. Okazuje

się jednak, że 25-50% pacjentów nie czyta ulotek [1,2,3]. Najczęściej przyczyną jest niedostosowanie treści i formy przekazywanej informacji do potrzeb i możliwości poznawczych pacjenta.

W części poświęconej ulotce przy leku oparłem się na ciekawym opracowaniu Marii Wójcik-Jawień i Małgorzaty Sokal z Zakładu Farmakokinetiki i Farmacji Fizycznej Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego [1]. Badania przeprowadzone w ramach Programu Międzynarodowej Oceny Umiejętności Uczniów koordynowane przez Organizację Współpracy Gospodarczej i Rozwoju wykazały, że prawie 40% Polaków nie rozumie tego co czyta, a około 30% rozumie tylko w niewielkim stopniu [1,4]. Zagrożenie analfabetyzmem wtórnym - tj. utratą uprzednio nabytej umiejętności czytania i pisanja, a także funkcjonalnym dotyczy nie tylko ludzi niewykształconych i starszych, ale coraz częściej absolwentów szkół wyższych i młodzież w każdym wieku, chociaż u osób starszych są na pewno bardziej zauważalne. Poniżej w tabeli przedstawiono procentowy rozkład ilości ulotek w zależności od liczby niezrozumiałych terminów

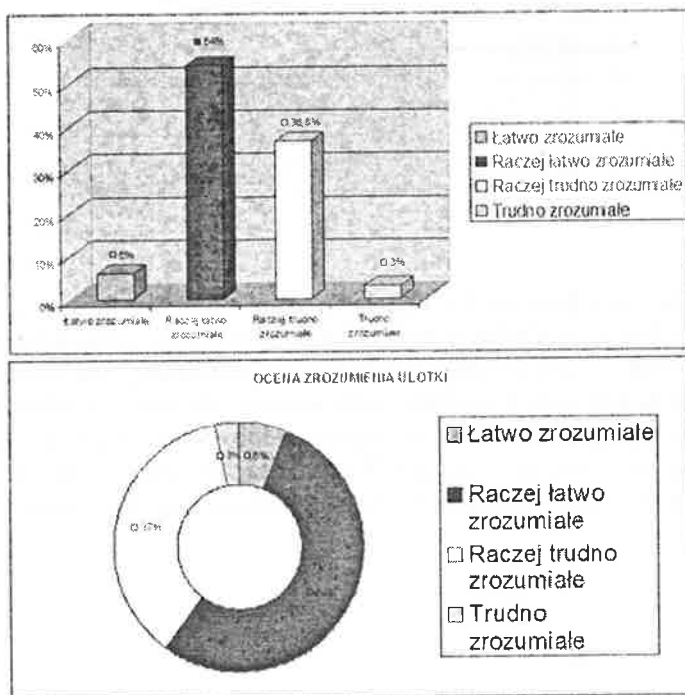


Przeprowadzono szereg testów sprawdzających umiejętności czytania i rozumienia tekstu przez pacjentów, jak również tzw. formułę czytelności, czyli równania matematyczne, które pozwalają obliczyć stopień trudności danego tekstu. Wyniki wielu badań

dowodły, że treści informacyjne dla pacjenta, w tym głównie ulotki leków, powinny odpowiadać poziomowi czytelności niższemu niż 10 - 11 lat, a na pewno nie powinny wymagać zdolności czytania większej niż odpowiadającej wiekowi 12 letniego dziecka. [1,5,6].

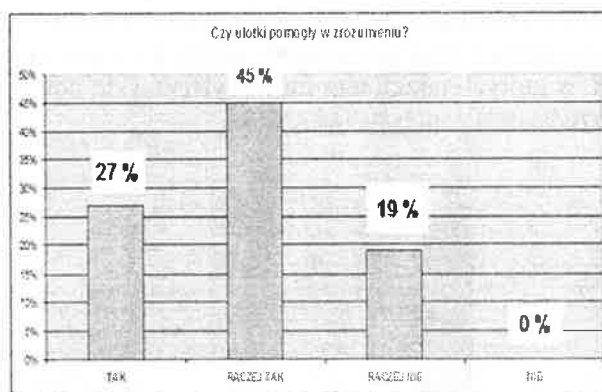
W ulotkach powinien być, jak wspomniano na wstępie, wyraźnie określony nadawca (autor) i odbiorca (adresat) informacji oraz związek między nimi. W przeciwnym razie pacjent może błędnie zrozumieć zamieszczoną informację. Chociaż 84% analizowanych ulotek określało w nagłówku, że adresatem informacji jest pacjent, np. "Ulotka informacyjna dla pacjenta", to jednocześnie 77% zawierało informacje kierowane do lekarza! Na przykład, nie można mieć pretensji do pacjenta, że samowolnie zmienia dawkę, jeżeli w ulotce ma napisane: „Dawkę można stopniowo zwiększać co kilka dni”. Ulubionym zwrotem w ulotkach jest: "Należy zachować ostrożność w..." Zalecenie to jednak nie jest raczej kierowane do pacjenta, a jeżeli tak, to powinno sugerować na czym ta ostrożność ma polegać.

Ocenę trudności merytorycznej tekstu określono na podstawie liczby terminów zawartych w ulotce, a wymagających od pacjenta wiedzy z zakresu medycyny, farmakologii i chemii. Tylko jedna ulotka nie zawierała żadnych niezrozumiałych określeń, ale były też trzy ulotki, w których takich terminów występowało ponad 40. Szczegółowy rozkład częstości przedstawia poniższy wykres.

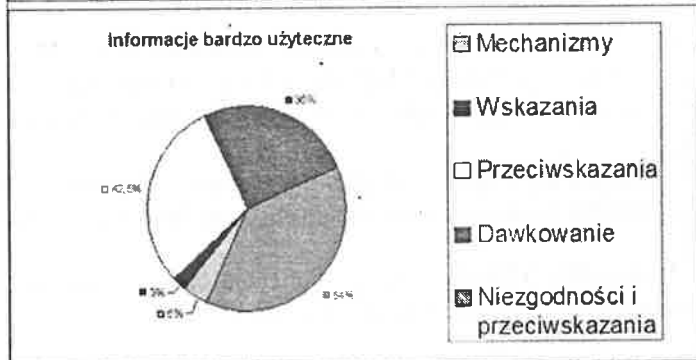
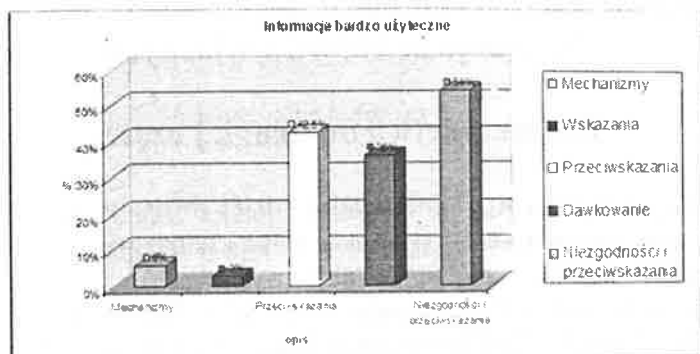


Istotnym aspektem są również opinie pacjentów. Badanie wykazało, że pacjenci przyzwyczaili się do obecności ulotki w opakowaniu leku. 85% ankietowanych stwier-

dziło, że ulotki są niezbędne, a 15% że czasami pomocne. Nikt nie odpowiedział, że ulotki są niepotrzebne. 91% przyznało, że czyta ulotki za pierwszym razem, ale 71% czyta tylko wybrane informacje. 73% pacjentów uważa, że ulotka pomaga im zrozumieć problemy związane z chorobą lub lekiem, a 49% stwierdziło, że wraca do ulotki ilekroć ma jakieś wątpliwości. Natomiast 73% ankietowanych nie zgodziło się ze stwierdzeniem, że ulotki są pomocne, ponieważ lekarz im wszystkiego nie wyjaśnia, lub nie mogą wszystkiego zapamiętać. Widać z tego, że informację ustną pozyskaną od lekarza lub w aptece pacjenci cenią sobie najbardziej. Nie chcą się także przyznać, że czegoś nie mogą zapamiętać lub zrozumieć. Ponad 60% badanych uznało, że informacje zamieszczone w ulotce mogą łatwo lub raczej łatwo zrozumieć (tylko jedna osoba była odmiennego zdania). Szczegółowy rozkład udzielonych odpowiedzi na to pytanie przedstawia tabelka poniżej. Podobnie, jak w aspekcie czytania, ok. 60% twierdziło, że nie miało trudności z zapamiętaniem informacji.



W kolejnych odpowiedziach pacjenci ustosunkowywali się do poszczególnych zagadnień omawianych w ulotkach. Jako najmniej użyteczną uznali informację o mechanizmie działania leku. Nikt nie odpowiedział, że nieużyteczny jest fragment dotyczący działań niepożądanych, a tylko jedna osoba zaznaczyła przeciwwskazania. Następne pytanie sprawdzające potwierdziło wcześniejsze odpowiedzi – najwięcej punktów w rankingu informacji najbardziej użytecznych otrzymały działania niepożądane i przeciwwskazania. Szczegółowe wyniki procentowe przedstawia tabelka poniżej.



Piśmiennictwo do pierwszej części u autora, ilustracje ze zbiorów własnych

Piśmiennictwo do drugiej części

1. Maria Wójcik-Jawień, Małgorzata Sokal Ulotka o leku dla pacjenta – zalecenia, oczekiwanie, rzeczywistość - *Farmacja Polska* 2008,: T. 64, nr 7, s. 291-300 - (farmacja.cm-uj.krakow.pl/dyd/niol/FaPo_o_ulotkach).
2. 1. Raynor DK, Knapp P. Do patients see, read and retain mandatory medicines information leaflets? *The Pharmaceutical Journal*. February 2000. 264, 7083, 268-270.
3. Szalonka K, Sikorska S. Opinia pacjentów o aptekach w Polsce – raport z badań ankietowych. *Farmacja Polska*. Maj 2007. 63, 10, 423-429. – 3.
4. Tańska J., Kraj wtórnych analfabetów. *Przegląd*. Marzec 2006. 12, www.przegladygodnik.pl
5. Rolland P. Reading level of drug information printouts: a barrier to effective communication of patient medication information. *Drug Information Journal*. 2000. 34, 1329-38.
6. Kenny T, Wilson RG. A PIL for every ill? Patient information leaflets (PILs): a review of past, present and future use. *Family Practice*. 1998. 15, 471-479.

Leczenie farmakologiczne agresywnego zapalenia przyzębia

Choroby przyzębia są dzisiaj drugą, po próchnicy chorobą społeczną w zakresie jamy ustnej i występują u około 70% populacji europejskiej. Przyczyny ich powstawania stale są badane, ale dzisiaj wiadomo, że w ogromnej mierze odpowiada za nie płytka bakteryjna. Występuje ona na zębach i dziąsłach w postaci białego nalotu. Nie usuwana ulega mineralizacji i stanowi kamień nazębny.

W etiopatogenezie zapaleń przyzębia sformułowano dwie teorie: specyficznej i niespecyficznej płytki bakteryjnej. W ogromnym skrócie, teoria niespecyficznej płytki mówi o tym, że bakterie gram dodatnie, tlenowe, występujące jako saprofity w jamie ustnej, przyczepiają się do zębów w okolicy szyjek i nawarstwiają się kolejne "pokłady" tych bakterii stanowią czynnik zapaleniotwórczy. Bakterie same w sobie, chcąc utrzymać swój ekosystem, przekształcają się w głębszych warstwach płytki w bakterie gram ujemne, beztlenowe.

Teoria płytki specyficznej mówi o tym, że zapalenia przyzębia powstają na skutek zakażenia bakteriami typowymi dla tej choroby takimi jak: *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Tannerella forsythia*, *Porphyromonas gingivalis* czy *Treponema denticola*. Ta druga teoria jest bardzo poważnie brana pod uwagę przy agresywnym zapaleniu przyzębia, ponieważ bakterie płytki specyficznej mają wiele bardzo nieporządkowanych cech. Mogą przenikać przez barierę łożyska naczyniowego, produkują wiele i endo i egzotoksyn (np. leukotoksynę, epiteliotoksynę) enzymów bakteryjnych (np. kolagenaza). Ta cała gra bakteryjna odbywa się w biofilmie wytworzonym przez drobnoustroje. Występują w nim bowiem wielodrobnoustrojowe wspólnoty o uporządkowanym działaniu, dużej przeżywalności i odporności na czynniki zewnętrzne.

W agresywnym zapaleniu ważny jest jednak genotyp pacjenta. Istnieje wiele dowodów na to, że mamy tu do czynienia z możliwością dziedziczenia, wpływem czynnika genetycznego na odpowiedź gospodarza, wpływem komponenty genetycznej na parametry kliniczne. Zapalenie to występuje często jako cecha choroby wrodzonej np. zespoły LAD, Downa, Papillon-Lefevre'a. W etiopatogenezie istotne są również czynniki modyfikowalne takie jak wiek, nikotynizm, nabyte choroby ogólne, niewłaściwa dieta czy też stres. Agresywne zapalenie przyzębia objawia się szybką utratą kości wyrostka zębodołowego, kiepską odpowiedzią gospodarza i szeregiem cech w zakresie przebiegu jak i wyników w obrazie krwi. Do najbardziej charakterystycznych należą zmiany w zakresie fagozytozy granulocytów obojętnochłonnych i występowanie wysokiego miana cytokin prozapalnych.

W obrazie klinicznym na pierwszym planie są ropnie przyzębne, duże krwawienie z dziąseł, stosunkowo niewielka ilość płytki i kamienia nazębnego, charak-

terystyczny (i wspomniany wcześniej szybki) ubytek kości wyrostka zębodołowego ruchomość zębów. Zapalenie to jest również bardzo istotnym czynnikiem ryzyka występowania schorzeń sercowo-naczyniowych.

Jak więc powinno wyglądać leczenie tej jednostki chorobowej? Leczenie to dzielimy na niechirurgiczne, chirurgiczne, farmakologiczne oraz leczenie następowe z wykorzystaniem implantologii, protetyki i ortodoncji. Leczenie niechirurgiczne to usuwanie złogów nazębnych i pełna higienizacja jamy ustnej. W trakcie tej fazy leczenia stosujemy wspomagające płyny antyseptyczne z chlorheksydyną 0,12, 0,2, czy 1 % takie jak Kin, Curasept, Periogard, Corsodyl, Eludril, Elugel, Parodium i wiele innych. Skuteczne są też płyny z olejkami eterycznymi takie jak Listerine, Dentofresh czy płyny ze związkami fluoru. Obecnie coraz więcej zwolenników mają preparaty z oktenidyną (Octenidol, Octenisept). Ze względu na profilaktykę onkologiczną wycofywane powoli są z rynku płyny zawierające alkohol.

Przeciwwzapalne działanie mają również składniki past do zębów, które stomatolodzy zalecają w tej fazie (fenole- triclosan, fluorki, czwartorzędowe zasady amoniowe).

Jedną z nietypowych ale skutecznych metod farmakoterapii (niestety rzadko stosowaną ze względu na koszty) jest leczenie fotodynamiczne. Polega ono na aplikacji fotouczulacza (błękit metylenowy) a następnie zadanie okolicy światłem o odpowiedniej długości fali, które powoduje powstawanie cytotoksycznych dla periopatogenów, reaktywnych form tlenu. Ciekawą metodą jest np. podawanie pacjentowi 20 mg doksycykliny dwa razy dziennie. Następuje wówczas zmniejszenie uszkodzenia towarzyszącego (łączenie jonów cynku i inaktywacja metaloproteinaz macierzy, a także zmniejszenie ekspresji mediatorów prozapalnych).

W antybiotykoterapii ogólnej na pierwszym miejscu w standardach międzynarodowych jest amoksycylina (z kwasem klawulanowym 500mg trzy razy dziennie lub 1g dwa razy dziennie oraz metronidazol 250-500mg trzy razy dziennie przez siedem dni). Można również podawać Tetracykliny (Doxycyclina w kapsułkach 0,1) 200mg dwa razy dziennie przez czternaście dni oraz metronidazol trzy razy dziennie. Stosowane są też: Klindamycyna (Dalacin C), Spiramycyna (Rovamycyna).

Niestety sama farmakoterapia nie jest w stanie pokonać płytki bakteryjnej ani wyleczyć agresywnego zapalenia przyzębia. Konieczna jest więc pełna higienizacja z mechanoterapią, przeprowadzoną w profesjonalnym gabinecie stomatologicznym.

Piśmiennictwo

1. Azarpazhooh A., Shah P.S., Tenenbaum H.C., Goldberg M.B.: The effect of photodynamic therapy for periodontitis: a systemic review and meta-analysis. *J.Periodontol.* 2010, 81, 4-14.
2. Bartold M., Walsh L.J., Narayanan A.S.: Molecular and cell biology of the gingiva. *Periodontol 2000.*, 2000, 24, 28-55.
3. Berezow A.B., Darveau R.: Microbial shift and periodontitis. *Periodontol 2000.*, 2011, 55, 36-47.
4. Feres M., Haffajec A.D., Allard K., Som S., Goodson s., Socransky S.S.: Antibiotic resistance of subgingival species during and after antibiotic therapy. *J.Clin. Periodontol.*, 2002, 29, 724-735.
5. Ford P.J., Gamonal J., Seymour G.J.: Immunological differences and similarities between chronic periodontitis and aggressive periodontitis. *Periodontol 2000.*, 2010, 53, 111-123.
6. Gandhi M., Kothiwale S.: Association of periodontal diseases with genetic polymorphism. *Int. J. Gen. Engin.* 2012, 2, 19-27.
7. Johnson J.D., Chen R., Lenton P.A., Zhang G., Hinrichs J.E., Rudney J.D.: Persistence of extracervicular bacterial reservoirs after treatment of aggressive periodontitis. *J. Periodontol.*, 2008, 79, 2305-2312.
8. Konopka T., Ziętek M.: Współczesne poglądy na rolę zaburzeń czynnościowych granulocytów obojętnochłonnych w etiopatogenezie zapaleń przyzębia. *Dent. Med. Probl.* 2002, 39, 117-126.
9. Lie T., Bruun G., Bøe O.E.: Effects of topical metronidazole and tetracycline in treatment of adult periodontitis. *J. Periodontol.* 1998, 60, 772-776.
10. Slots J.: Antimicrobial periodontal therapy. *Periodont.* 2000., 2002, 28.
11. Ziętek M.: Aktywność granulocytów obojętnochłonnych w pomłodzieńczym zapaleniu przyzębia. Rozprawa habilitacyjna. AM Wrocław, 1990.
12. Ziętek M., Konopka T.: Zaburzenia czynnościowe granulocytów obojętnochłonnych w pomłodzieńczym zapaleniu przyzębia. *Mag. Stomat.* 1993, 10, 42-44.

Genetycznie modyfikowane rośliny jako źródło żywności i leków.

Genetycznie modyfikowane organizmy - GMO, pojęcie to co jakiś czas pojawia się we wszelkiego rodzaju mediach masowej komunikacji w różnych, często kontrowersyjnych, rolach. Debaty na temat zastosowań, zagrożeń i korzyści związanych z GMO są często zdominowane przez sprzeczne i nie dające się pogodzić opinie, oparte nierzadko na niesprawdzonych informacjach lub wynikające z reprezentowanych w dyskusji poglądów politycznych. Można tedy usłyszeć dobitne stwierdzenia, że GMO zagrażają zdrowiu i czystości środowiska, są w samej swojej istocie nieetyczne i sprzeczne z naturą (lub religią). Z drugiej strony docierają bezkrytyczne doniesienia o postępie i dobroczynnych skutkach wykorzystywania GMO w rolnictwie i w ulepszaniu żywności. Chyba najrzadziej, spotyka się próby zrównoważonego i opartego na najlepszej dostępnej wiedzy spojrzenia na te zagadnienia bez uprzedzeń. Częściowo może to być spowodowane niewystarczającą wiedzą na temat specjalistycznych aspektów inżynierii genetycznej i biotechnologii.

Mimo wielu problemów naukowych, agrotechnicznych, prawnych, etycznych (własność intelektualna) i politycznych, na świecie tendencja wzrostowa w uprawach GM plonów jest wciąż bardzo silna [James 2012, Kamle i Ali 2013]. W roku 2012, uprawiano rośliny GM na obszarze ponad 170 milionów hektarów, o ponad 6% więcej niż w roku 2011.

Największym producentem GM roślin uprawnych są Stany Zjednoczone Ameryki (USA) z powierzchnią upraw ok. 70 milionów ha. Dla porównania, powierzchnia wszystkich gruntów ornych w Polsce wynosi niespełna 11 milionów hektarów (dane GUS z roku 2012). Inni wielcy producenci GM roślin to Brazylia (ok. 36 mil. ha), Argentyna (24 mil. ha), Kanada (12 mil. ha), Indie (11 mil. ha) Chiny (ok. 4 mil. ha). Najbardziej dynamiczny przyrost udziału GMO w uprawach obserwuje się w krajach Afryki i Azji Południowo-Wschodniej. Z kolei w Ameryce Południowej, uprawy GMO zajmują już ponad połowę wszystkich gruntów ornych. Wśród krajów europejskich najwięcej upraw GMO jest w Hiszpanii, Portugalii, Czechach, Rumunii i Słowacji (odpowiednio 17, 22, 23, 27 i 28 miejsce w świecie). Jednak w tych krajach powierzchnia łączna nie przekracza kilkuset tysięcy hektarów, niewiele w porównaniu z krajami o powszechnych uprawach GM. Chyba najmniej rozpowszechnione są uprawy GMO w krajach Europy Wschodniej i w Rosji [Skryabin 2010], chociaż w Rosji prowadzone są prace nad wprowadzeniem GM roślin odpornych na stres i szkodniki.

Pierwsze miejsce w procentowym udziale upraw GM w całości arealu i produkcji zdecydowanie zajmuje soja, roślina oleista, spożywcza, lecznicza. Obecnie, szansa na spotkanie niemodyfikowanej uprawy soi poza Unią Europejską jest minimalna, bowiem

ponad 85% upraw światowych to soja GM. Biorąc pod uwagę średnio wyższą wydajność GMO i niższą cenę soi GM, tendencja ta raczej się nie zmieni. Również w Europie, była na dużą skalę uprawiana, głównie w Rumunii przed akcesją do EU, jednak obecnie oficjalnie jest także w Rumunii zakazana. Ponad 80% upraw bawełny, 35% kukurydzy i 30% rzepaku to GMO [James 2012].

Definicje i przepisy dotyczące tworzenia i gospodarki GMO

organizm zmodyfikowany genetycznie (ang. Genetically Modified Organism - GMO) - oznacza organizm z wyjątkiem istoty ludzkiej, w którym materiał genetyczny został zmieniony w sposób, nie zachodzący w warunkach naturalnych w skutek krzyżowania i/lub naturalnej rekombinacji

genetycznie zmodyfikowana żywność - oznacza żywność zawierającą, składającą się lub wyprodukowaną z GMO;

genetycznie zmodyfikowana pasza - oznacza paszę zawierającą, składającą się lub wyprodukowaną z GMO;

wyprodukowane z GMO - oznacza uzyskane w całości lub w części z GMO, ale niezawierające lub nieskładające się z GMO;

Akty prawne regulujące zagadnienia dotyczące GMO oraz żywności genetycznie zmodyfikowanej

Przepisy dotyczące GMO oraz żywności genetycznie zmodyfikowanej zostały uregulowane na poziomie Unii Europejskiej przede wszystkim przez następujące akty prawne:

- rozporządzenie nr 1829/2003 Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 22 września 2003 r. w sprawie genetycznie zmodyfikowanej żywności i paszy;
- rozporządzenie nr 1830/2003 Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 22 września 2003 r. w sprawie możliwości śledzenia i znakowania organizmów genetycznie zmodyfikowanych oraz możliwości śledzenia żywności i produktów paszowych wyprodukowanych z organizmów genetycznie zmodyfikowanych i zmieniające dyrektywę 2001/18/WE;
- rozporządzenie (WE) nr 1946/2003 Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 15 lipca 2003 r. w sprawie transgranicznego przemieszczania organizmów genetycznie zmodyfikowanych;
- rozporządzenie Komisji (WE) nr 641/2004 z dnia 6 kwietnia 2004 r. w sprawie szczegółowych zasad wykonywania rozporządzenia (WE) nr 1829/2003 Parlamentu Europejskiego i Rady odnoszące się do wniosków o zatwierdzenie nowego typu żywności i paszy genetycznie zmodyfikowanej, powiadamiania o istniejących produktach oraz przypadkowym lub technicznie nieuniknionym występowaniu materiału genetycznie zmodyfikowanego, który pomyślnie przeszedł ocenę ryzyka;

- rozporządzenie Komisji Nr 65/2004 z dnia 14 stycznia 2004 r. ustanawiające system określania i przydzielania niepowtarzalnego identyfikatora dla organizmów zmodyfikowanych genetycznie;
- Rozporządzenie Komisji (UE) nr 619/2011 z dnia 24 czerwca 2011 r. ustanawiające metody pobierania próbek i dokonywania analiz do celów urzędowej kontroli paszy pod kątem występowania materiału genetycznie zmodyfikowanego, dla którego procedura wydawania zezwolenia jest w toku lub dla którego zezwolenie wygasło;
- dyrektywa nr 2001/18 Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 12 marca 2001 r. w sprawie zamierzonego uwalniania do środowiska organizmów zmodyfikowanych genetycznie i uchylająca dyrektywę Rady 90/220/EWG, z poprawkami dyrektywy 2008/27;

ponadto, wydawane są rozliczne zalecenia oraz inne akty prawne Komisji Europejskiej i innych władz EU, które mają na celu uregulowanie zagadnień szczegółowych, np. koegzystencji GMO i upraw konwencjonalnych lub organicznych, metod pobierania próbek, przemieszczania i transportu, i tak dalej.

W Unii Europejskiej, agencją odpowiedzialną za autoryzację i przestrzeganie przepisów o wprowadzeniu do uprawy, przetwarzania i obrotu GMO i produktami GMO jest EFSA (European Food Safety Authority – Europejski Urząd Bezpieczeństwa Żywności).

Wytyczne EFSA do wniosków o legalizację wprowadzenia rośliny GM na teren UE

Aspekty które muszą być rozpatrzone w każdym wniosku o dopuszczenie:

- charakterystyka molekularna produktu GM uwzględniająca zarówno organizm donora jaki i biorcy;
- charakterystyka składu, wartości odżywczej i cech agronomicznych;
- potencjalna toksyczność i alergenność;
- potencjalny wpływ na środowisko wskutek umyślnego uwolnienia produktu GM, z uwzględnieniem zamierzonych zastosowań w celach importu, przetwarzania lub uprawy;

Efekty i zagrożenia środowiskowe, które muszą być zdefiniowane w procesie wprowadzania GMO

- Siedem obszarów zainteresowania:
 - I. trwałość i inwazyjność rośliny GM
 - II. możliwość transferu genów do mikroorganizmów
 - III. interakcja rośliny z organizmem docelowym (dotyczy roślin odpornych na szkodniki i patogeny)
 - IV. interakcje rośliny z innymi organizmami
 - V. wpływ agrotechniki i techniki zbioru
 - VI. wpływ na procesy biogeochemiczne
 - VII. wpływ na zdrowie ludzi i innych zwierząt

Obszary te powinny zostać przeanalizowane i opisane w następujących krokach:

1. Identyfikacja problemu
2. Charakterystyka zagrożeń/szkodliwości
3. Charakterystyka narażenia
4. Ocena ryzyka
5. Środki proponowane przez wnioskodawcę w celu zarządzania zidentyfikowanym ryzykiem
6. Oszacowanie globalnego wpływu rośliny GM na środowisko

Zasady znakowania żywności genetycznie zmodyfikowanej

Żywność znajdująca się w Unijnym Rejestrze Genetycznie Zmodyfikowanej Żywności i Paszy może znajdować się na rynku Unii Europejskiej, w tym Polski, pod warunkiem, że jest oznakowana zgodnie z przepisami rozporządzenia (WE) nr 1829/2003. Zgodnie z art. 13 tego rozporządzenia, na etykiecie produktu spożywczego, który zawiera lub składa się z GMO, jest wyprodukowany lub zawiera składniki wyprodukowane z GMO powinna być zamieszczona jedna z następujących informacji:

- „genetyczniezmodyfikowany”,
- „wyprodukowany z genetycznie zmodyfikowanego (nazwa składnika)”,
- „zawiera genetycznie zmodyfikowany (nazwa organizmu)”,
- „zawiera (nazwa składnika) wyprodukowany z genetycznie zmodyfikowanego (nazwa organizmu)”,

Żywność genetycznie zmodyfikowana, zgodnie z art. 4 rozporządzenia (WE) nr 1829/2003 nie może:

wywierać szkodliwych skutków dla zdrowia ludzi, zwierząt lub środowiska naturalnego oraz wprowadzać konsumenta w błąd, zostać wprowadzona do obrotu do użytku spożywczego bez uzyskania zezwolenia Komisji Europejskiej, różnić się pod względem wartości odżywczej od swojego konwencjonalnego odpowiednika, tzn. niezmodyfikowanego genetycznie produktu spożywczego.

Metody otrzymywania organizmów genetycznie modyfikowanych

Najbardziej ogólnie, transformacja czyli wprowadzanie obcej informacji genetycznej do komórki roślinnej może być wektorowa lub bezwektorowa. W procesach wektorowych wykorzystuje się mikroorganizm lub wirus uprzednio transfekowany odpowiednio przygotowanym materiałem genetycznym – zestawem genów, który ma zostać przeniesiony do genomu biorecy. Bezwektorowo można transformować komórki roślinne kilkoma metodami, niewymagającymi użycia organizmu pośredniego – wektora – głównie w sytuacji gdy transformacja wektorowa nie daje rezultatów [Majewska-Sawka i Pląder 2009].

Jednakże, zanim przystąpi się do właściwego procesu transformacji, należy dysponować odpowiednio przygotowanym materiałem genetycznym. Przygotowanie to polega na wytworzeniu specjalnie zaprojektowanych sekwencji DNA, zwanych konstruktami. W inżynierii genetycznej, mającej na celu transformację roślin użytkowych konstrukt

może składać się z uprzednio sklonowanych i powielonych sekwencji kodujących określone białko (lub więcej niż jedno) funkcjonalne, oraz dodatkowych ale niezbędnych fragmentów DNA odpowiadających za różne elementy samego procesu transformacji. Na przykład są to sekwencje umożliwiające transkrypcję genu, geny selekcyjne lub reporterowe. Konstruktem może być także DNA wektora (np. plazmid) z włączonymi sekwencjami obcego DNA. Dobór konstruktu uwzględniać musi zarówno metodę transformacji jak i cel tego procesu – zmiana poziomu ekspresji genu docelowego lub innych genów, zwiększenie lub obniżenie produkcji metabolitów o znaczeniu praktycznym, zmiana właściwości całego organizmu [Szopa 2009].

W związku z tym, problemy modyfikacji genetycznej organizmów wielokomórkowych nie sprowadzają się tylko do kwestii związanych ze zmienioną funkcją na poziomie fenotypu (zob. podane poniżej przykłady), ale także z samym charakterem konstruktów umieszczanych w genomie biorcy. Od tego etapu w dużym stopniu zależy powodzenie transformacji i jej trwałość.

Techniki bezwektorowe

Elektroporacja

Technika ta jest najpowszechniejsza w transformacji mikroorganizmów. Polega na poddaniu komórek w zawiesinie płynnej zawierającej konstrukty impulsom elektrycznym. Powoduje to chwilowe przerwanie ciągłości błony komórkowej przez wytworzenie porów wskutek rearanżacji lipidów błonowych i aktywny przepływ cząsteczek DNA do wnętrza komórki [Bates 1999].

Do roślin może być zastosowana po przekształceniu komórki roślinnej w protoplast (pozbawienie ściany komórkowej). Jest to pracochłonne, kosztowne i mało wydajne, co ogranicza wykorzystanie tej metody do eksperymentów badawczych w nielicznych laboratoriach. Częściej jest używana do transformacji komórek grzybów i zwierząt.

Węglik krzemu

W tej technice, czynnikiem umożliwiającym przedostanie się materiału genetycznego do wnętrza komórki są mikroskopijne igielki węglika krzemu (karborundu) [Dunwell 1999]. Materiał roślinny w postaci zawiesiny węglika krzemu z komórkami, fragmentami tkanek, czy zarodkami wytrząsa się w obecności DNA. Mechaniczne uszkodzenie ścian i błon komórkowych umożliwia przedostanie się materiału genetycznego do wnętrza komórek. Jest to metoda skuteczna ale dość drastyczna. Wymaga bardzo pieczołowicie dobranych warunków transformacji i późniejszej regeneracji uszkodzonych tkanek roślinnych.

Mikrowstrzeliwanie (mikrobalistyka)

Ta spektakularna metoda, wynaleziona w latach 1980, przez grupę badawczą z Rolniczej Stacji Doświadczalnej Cornell University, wykorzystuje tak zwane działa (strzelbę) genowe [Segelken 1987]. Zasadą działania jest bezpośrednie wstrzelenie do komórek roślinnych, przyspieszonych do dużych prędkości metalowych (ze złota, wolframu, irydu lub innego metalu szlachetnego) pocisków oklejonych (opłaszczonych) zawierającymi transgen cząsteczkami DNA. Od czasu wynalezienia, skonstruowano wiele modeli „działa genowego”, niektóre zminiaturyzowane do postaci ręcznego pistoletu

umożliwiającego transformację dowolnych fragmentów rośliny. Zaletą tej techniki, drugiej pod względem upowszechnienia po wektorowej Agro-transformacji, jest niezależność od kompatybilności wektora i biorcy, czyli możliwość transfekcji praktycznie każdego rodzaju materiału roślinnego. Dzięki temu udało się zmodyfikować liczne rośliny niechętnie poddające się metodom wektorowym. Ponadto, mniejsze są ograniczenia co do wielkości wprowadzanego transgenu (i liczby genów). Wadami jest mniejsza niż w przypadku metod wektorowych, kontrola nad procesem „doklejania” obcego DNA do genomu biorcy i wprowadzanie wielu kopii jednocześnie [Majewska-Sawka i Płader 2009].

Techniki wektorowe

Agrobacterium (agro-transformacja)

Transformacja przy użyciu wektora bakteryjnego *Agrobacterium* jest obecnie najczęściej stosowana do otrzymania użytkowych odmian roślin GM. Wykorzystuje specyficzne właściwości plazmidów zawartych w komórkach Gram-ujemnych patogenych dla roślin bakterii glebowych z rodzaju *Agrobacterium*, głównie *A. tumefaciens* i *A. rhizogenes*. Bakterie te w naturalny sposób umieszczają w komórkach gospodarza część swojego materiału genetycznego w postaci plazmidów. Fragmenty plazmidu integrują się z genomem jądrowym gospodarza dzięki specjalnym sekwencjom granicznym. W biotechnologii stosuje się odpowiednio przygotowane konstrukty zintegrowane z plazmidami pozbawionymi genów wywołujących chorobę ale z zachowanymi genami wirulencji. Po otrzymaniu odpowiednio zmodyfikowanego szczepu bakterii (metodą elektroporacji), infekcja komórek docelowych jest względnie łatwa, może odbywać się poprzez infiltrację, nacięcie a nawet posmarowanie rośliny, lub hodowli tkankowej zawiesiną bakterii. Szczegóły tego procesu zależą zarówno od rośliny (gatunek., odmiana, genotyp) biorcy, jak i od charakterystyki transgenu. Po przeprowadzeniu selekcji materiału transformowanego, następuje regeneracja i rozmnożenie wybranych linii transgenicznych i ewentualnie dalsze czynności hodowlane [Gelvin 2003, Majewska-Sawka i Płader 2009].

Wektory wirusowe

Przeciwieństwie do biotechnologii komórek zwierzęcych, u roślin są obecnie rzadko stosowane do uzyskania roślin GM z powodu przewagi metod opartych na *Agrobacterium*. Wektorami mogą być wirusy RNA (jak np. mozaiki tytoniowej) i DNA (jak mozaiki kalafiora), które najczęściej są odpowiednio zmodyfikowane, żeby nadać im pożądane z punktu widzenia hodowli właściwości (np. obniżyć patogenność, przy zachowaniu wirulencji). Proponowane zastosowania są najczęściej związane z transformacją genami kodującymi różne terapeutyczne peptydy, jak przeciwciała, czy immunogenne epitopy antygenów z różnych patogenów [Porta i Lomonossoff 2002].

Jak wykrywa się modyfikację genetyczną?

W Unii Europejskiej działa European Union Reference Laboratory (EURL, <http://gmo-crl.jrc.ec.europa.eu/>) for GM Food and Feed - laboratorium referencyjne dla genetycznie modyfikowanej żywności i pasz. Jest to przedsięwzięcie afiliowane przy uniijnym Instytucie Zdrowia i Ochrony Konsumentów, jednym z siedmiu wspólnotowych

centrów badawczych zarządzanych przez Komisję Europejską (EC Joint Research Center) mające siedzibę w Ispra, we Włoszech. Laboratorium to działa na podstawie powyżej wspomnianych wspólnotowych aktów prawnych (rozporządzenia 1829/2003, 882/2004, 619/2011, oraz 1981/2006 o działalności EURL), ściśle współpracując z europejską siecią laboratoriów GMO (The European Network of GMO Laboratories (ENGL)). ENGL zrzesza 97 laboratoriów z państw członkowskich Unii Europejskiej oraz 3 innych krajów (Norwegii, Szwajcarii, Turcji).

Jednym z zadań EURL jest opracowanie i weryfikacja metod detekcji materiału genetycznego pochodzącego z GMO w różnych matrycach, szczególnie minimalnych ilości w produktach wysokoprzetworzonych, nawet takich jak czekolada czy ketchup. Na stronie internetowej EURL publikowane są regularnie najnowsze zalecenia i bardzo szczegółowe procedury wykrywania GMO i produktów z nich wytwarzanych, dlatego nie będę w tym miejscu przytaczać. Warto tylko wspomnieć, że dotyczą one zarówno jakościowych, jak i ilościowych oznaczeń i w większości opierają się na technikach PCR. Ponadto, znajdują się tam ostrzeżenia i komunikaty o nieautoryzowanych przypadkach wprowadzania na teren EU żywności GMO.

Istotne w niebudzącej wątpliwości identyfikacji materiału GM jest, że przedmiotem detekcji są charakterystyczne dla transgenu sekwencje DNA, raczej niż produkty samych genów (zmienione lub nowe białka, inna charakterystyka substancji czy produktu finalnego) [Malepszy i wsp. 2009, Kamle i Ali 2013]. Konsekwencją tego jest konieczność wyposażenia laboratoriów kontrolnych w odpowiedni sprzęt oraz dysponowanie wykształconą w kierunku technik molekularnych kadrą. Są jednak także dostępne na rynku, szybkie testy immunologiczne (ImmunoStrip®) na paskach, na których pojawiają się prążki w miejscach charakterystycznych dla immunoreaktywnego produktu – wykrywające cechy Bt, RR, fosfotransferazę neomycyny (wyjaśnienia w dalszej części artykułu). Czułość tej metody jest wysoka, jednak możliwe są zarówno odczyty fałszywie dodatnie (gdy białko nie pochodzi z transgenu) jak i ujemne (gdy mimo wprowadzenia transgenu białko nie jest wykrywane).

Przykłady roślin GM w uprawie i żywności

W hodowli roślin uprawnych wspomaganej biotechnologią, metody inżynierii genetycznej wspomagają ulepszanie zwykle tylko kilku cech użytkowych, do których należą najczęściej:

- odporność na herbicydy
- odporność na szkodniki i patogeny
- modyfikacja składu lub właściwości plonów i produktów z nich uzyskiwanych

W różnych krajach świata (choć głównie w U.S.A.), zarejestrowane zostały (według bazy ISAAA, do roku 2013), następujące rośliny użytkowe zmodyfikowane genetycznie do zastosowań agrobiotechnologicznych

Agrostis stolonifera; mietlica rozłogowa,

Beta vulgaris; burak zwyczajny (cukrowy),

Brassica napus; kapusta rzepek,

Brassica rapa; kapusta rzeпа,

Capsicum annuum; papryka roczna - słodka,
Carica papaya; melonowiec zwyczajny (papaja),
Cichorium intybus; cykoria podróżnik,
Cucumis melo; melon,
Cucurbita pepo; dynia zwyczajna — cukinia,
Dianthus caryophyllatus; goździk ogrodowy,
Glycine max; soja uprawna,
Gossypium sp.; bawełna,
Linum usitatissimum; len zwyczajny,
Lycopersicon esculentum; pomidor zwyczajny,
Medicago sativa; lucerna siewna;
Nicotiana tabacum; tytoń szlachetny,
Oryza sativa; ryż siewny,
Petunia sp.; petunia,
Phaseolus vulgaris; fasola zwyczajna,
Populus sp.; topola,
Prunus domestica; śliwa domowa,
Rosa sp.; róża,
Saccharum officinarum; trzcina cukrowa (cukrowiec lekarski), *Solanum melongena*, psianka
 bakłażan,
Solanum tuberosum; ziemniak,
Triticum aestivale; pszenica zwyczajna,
Zea mays; kukurydza zwyczajna,

Rośliny odporne na herbicydy

Najbardziej znanym przykładem, równocześnie budzącym ostatnio najwięcej kontrowersji są rośliny ze zmodyfikowanym genem kodującym syntazę 5-enolopirongronylo-szikiminiano-3-fosforanu (5-enolpyruvylshikimate-3-phosphate synthase (EPSPS), nadającym uprawom tolerancję na glifosat - uniwersalny (niespecyficzny) środek chwastobójczy. Glifosat jest fosforoorganicznym aminokwasem (N-(fosfonometylo)glicyna). Enzym EPSPS, punkt uchwytu glifosatu jest niezbędny w biosyntezie aminokwasów aromatycznych [Devine 2005].

W zmutowanej formie, enzym pozostaje aktywny w obecności herbicydu, dzięki czemu uprawa potraktowana opryskiem nie ulega uszkodzeniu, a jest skutecznie pozbawiana konkurencji chwastów. Można więc stosować ten, jeden z najskuteczniejszych herbicydów w uprawach rosnących bez obawy ich uszkodzenia. Przez wiele lat stosowania glifosatu, przyjęło się uważać ten środek za względnie bezpieczny dla środowiska i zdrowia. Wraz ze wprowadzeniem przez wiodącego producenta preparatów glifosatowych, roślin tolerujących ten związek, znanych jako RoundupReady® (RR) powstały jednak wątpliwości co do bezpieczeństwa stosowania w innym niż dotychczas, reżimie agrotechnicznym. Pojawiają się także opinie o zagrożeniu nadmiernym użyciem przez nieprzestrzegających wskazań plantatorów, oraz możliwością wyselekcjonowania chwastów odpornych.

Ten pierwszy zarzut jest związany także z nie całkiem zweryfikowanymi danymi o chronicznej toksyczności glifosatu, między innymi względem gospodarki hormonalnej organizmów ssaków (w tym człowieka) [Watanabe i wsp. 1998, Calas 2008]. W tej sytuacji, wrogość względem roślin RR wynika raczej z obaw przed samym herbicydem. Ostatnie publikacje wskazujące na negatywny wpływ żywienia kukurydzą RR [Seralinii wsp. 2012, 2013] wzbudziły szeroki odzew opinii publicznej oraz burzliwą dyskusję wśród naukowców i praktyków [Butler 2012, Arjó i wsp. 2013]. Wykazana silna teratogenność i zaburzenia procesów reprodukcji u gryzoni karmionych ziarnem RR miała właśnie wynikać z ponadnormatywnej zawartości herbicydu, a nie z samego faktu ekspresji zmutowanego białka odpornego na glifosat.

Oprócz kukurydzy, gen odpornej na glifosat EPSPS wprowadzono do lucerny, rzepaku, soi, lnu, bawełny, ziemniaka, ryżu, buraka cukrowego. Istnieją także zarejestrowane odmiany (burak, kukurydza, rzepak) posiadające dodatkową modyfikację uodparniającą na glifosat, mianowicie gen *goxv247* z *Ochrobactrum anthropi*, kodujący oksydazę glifosatu. Enzym ten katalizuje degradację herbicydu do kwasu aminometylofosfonowego i gliksalanu. Jest to także po części odpowiedź na kwestię zanieczyszczenia materiału roślinnego śladami herbicydu, gdyż roślina mogłaby sama go usuwać.

Są też GM rośliny tolerujące inne herbicydy, np. sulfonilomocznikowe (len uprawiany w Kanadzie i USA, niedopuszczony w EU ani do uprawy, ani do spożycia i przetwórstwa, ale znajdujący w materiale importowanym z Ameryki). Glufosinat (fosfinotrycyna), stosowany też jako sól amonowa, jest innym fosforoorganicznym aminokwasem, na który tolerancja jest wprowadzana do roślin uprawnych. Gen kodujący acylotransferazę fosfinotrycyny (PAT) pochodzi ze szczepów *Streptomyces*. Najpowszechniej uprawiane są odmiany rzepaku (Kanada, USA, Australia), importowane także do EU. Dopuszczone, uprawiane głównie w USA są także: bawełna, soja, ryż, cykoria, kukurydza. Niektóre są także zaaprobowane do importu na teren EU. Problemem może być także w tym wypadku, nie do końca wykluczona możliwość szkodliwego oddziaływania niefrasobliwie użytego samego herbicydu raczej niż transgeny [Watanabe 1998, MacKenzie 2007, Calas 2008].

Innym problemem, który trzeba brać pod uwagę w polityce względem GMO, jest potencjalny horyzontalny transfer genów tolerancji na herbicydy do dziko rosnących roślin pokrewnych wskutek zapylenia pyłkiem GM. W celu zniwelowania takiego zagrożenia, do nowszych odmian wprowadza się gen barnazy (forma rybonukleazy), który powoduje degenerację tapetum i obumieranie pyłku, przez co rośliny te są męskosterylne, niezdolne do zapylania.

Rośliny odporne na szkodniki

Najsłynniejsza modyfikacja genetyczna upowszechniana pod akronimem „Bt”, mająca na celu wyhodowanie roślin nie atakowanych przez owady, polega na wprowadzeniu genu kodującego białkowe toksyny bakteryjne. Jest to produkt metabolizmu *Bacillus thuringiensis*, bakterii glebowej spokrewnionej z pałeczką węglową, produkującej w fazie sporulacji toksyczne dla owadów białko- δ -endotoksyny. Opryski zawiesinami *B. thuringiensis* albo preparatami proteinowymi z tej bakterii były stosowane w ochronie

upraw już od dziesiątków lat. Istnieją formy białek oraz szczepy *B. thuringiensis* o różnej specyficzności wobec larw owadów, np. chrząszczy, motyli czy muchówek (np. komarów) [Rohi wsp. 2007]

Geny kodujące te białka opisywane skrótem *cry* (od crystal toxins) mają także wiele wersji wykorzystywanych do transformacji roślin przez korporacje biotechnologiczno-agrochemiczne.

Pierwsze udane próby uzyskania roślin odpornych na atak szkodników owadziech zakończono już w latach '80 XX wieku. Bawełna produkująca białka CRY jest w uprawach od roku 1996. Nieco później wprowadzono modyfikację genami kodującymi inne owadobójcze białka z *B. thuringiensis* – zwanymi *vip* (od vegetative insecticidal proteins), gdyż są produkowane w fazie wzrostu wegetatywnego bakterii [Sauka i wsp. 2012].

Mechanizm działania białek entomotoksycznych z *B. thuringiensis* jest wielokierunkowy, wywołują one degenerację i nekrozę komórek epitelialnych jelita środkowego, łącząc się z różnymi receptorami i zaburzając sygnały komórkowe [Vachoni wsp. 2012]. Obecnie, kilka wiodących koncernów agrochemicznych posiada w swojej ofercie takie rośliny „Bt”, jak (w kolejności od największej liczby zarejestrowanych odmian): kukurydza, bawełna, ziemniak, ryż, soja, topola, pomidor, bakłażan. Większość z nich to rośliny dodatkowo niosące kombinację kilku cech GM w różnych konfiguracjach, np. tolerancji na herbicydy, odporności na choroby wirusowe, czy zmienione właściwości użytkowe. Często stosowane jest, podobnie jak w innych przypadkach, wstawianie markerów selekcyjnych w postaci genów oporności na antybiotyki aminoglikozydowe lub beta-laktamowe.

Ciekawe jest także zarejestrowanie i wprowadzenie kilku odmian, w tym kukurydzy i bawełny przez rządy państw azjatyckich (Chiny, Indie, Birma) [Head i Greenplate 2012].

W EU jak dotąd, dopuszczono do użytku (nie do uprawy) 36 odmian kukurydzy, pięć odmian bawełny i dwie odmiany soi. Do uprawy zaaprobowano jedną odmianę kukurydzy (MON810), niosącą gen *Bacillus thuringiensis* subsp. *kurstaki* Cry IAb, kodujący białko toksyczne dla motyli (między innymi dla ołpaczy prosowianki - *Ostrinia nubilalis*), oraz dwa geny tolerancji na glifosat.

Potencjalne zagrożenia można podzielić na udokumentowane oraz takie, co do których nie ma pewności. Do pierwszych z pewnością zalicza się uzyskiwanie odporności przez szkodniki, np. odporne osobniki szkodnika bawełny *Pectinophora gossypiella* [Brevault i wsp. 2012]

Zaobserwowano także większe narażenie roślin Bt uprawianych bez oprysków insektycydami na atak szkodników różnoskrzydłych (mszyce), na ogół mało wrażliwych na kontakt z roślinami Bt. Poza tym nawet przy stosowaniu insektycydów, przy zmniejszonych dawkach, owady uzyskują na nie odporność. [Chougulei Bonning 2012]

Jako jeden ze sposobów na odporność szkodników, proponuje się rozpowszechnianie odmian (np. uzyskanych przez krzyżowanie) zawierających kilka izoform białek B.t. dla zminimalizowania ryzyka presji selekcyjnej w kierunku oporności – tak zwana „strategia piramidowa”. Jednakże oznacza to zwiększenie zakresu modyfikacji, no i konieczność przeprowadzenia procedur rejestracyjnych oraz oceny wpływu na zdrowie i środowisko.

Inne propozycje polegają między innymi na specjalnych zabiegach uprawowych [Headi Greenplate 2012].

Innym poważnym problemem ekologicznym jest możliwość toksycznego działania na owady inne niż docelowy. Dotyczy to także niektórych gatunków zagrożonych lub rzadkich, które nie są bezpośrednio związane z GM uprawą. Istnieją badania sugerujące transport pyłku zawierającego toksyny CRY z wiatrem, deszczem i wodami płynącymi na odległości wystarczające do wywierania toksycznego wpływu, jak i takie, które to kwestionują [Scriber 2001, EFSA 2013].

Po przeciwnej stronie polemiki można przytoczyć dane wskazujące na korzystny dla okolicznego rolnictwa wpływ upraw Bt, które zmniejszają liczebność szkodników w sąsiedztwie. W ten sposób mogą paradoksalnie chronić nawet uprawy tak zwane „ekologiczne” przed koniecznością stosowania oprysków. Badania opinii w USA wskazują, że ok. 3/4 respondentów preferowałoby zmodyfikowaną genetycznie kukurydzę Bt, jeśli byłaby mniej od konwencjonalnej opryskiwana pestycydami chemicznymi [Shelton 2012].

Rośliny o zmienionych właściwościach odżywczych/użytkowych

Golden rice

Jak dotąd, rośliny o zmienionym składzie chemicznym plonu stanowią wyraźną mniejszość wśród GMO.

Może najśłynniejszym przykładem takiej rośliny jest tak zwany „złoty ryż” (Golden rice). Zboże to było kilkakrotnie dość pozytywnym bohaterem artykułów w prasie, programów telewizyjnych, wystąpień publicznych (m. in. Polityka, „Wojna o złoty ryż” M. Rotkiewicz 2014, 2939, 74-76... ..). Paradoksalnie, stał się „złoty ryż” także obiektem dość stanowczych ataków przeciwników GMO (więcej na ten temat na koniec tego akapitu oraz na stronie projektu <http://www.goldenrice.org>).

Czym jest „złoty ryż”? Jak sugeruje nazwa, jest to roślina wytwarzająca żółto zabarwione ziarna, których endosperm gromadzi β -karoten, czego nie czyni żadna z konwencjonalnych odmian ryżu siewnego.

Został on wytworzony w celu zwalczania hipowitaminoz A, endemicznie pojawiających się w kulturach żywieniowych opartych na ziarnach ryżu, szczególnie u dzieci i kobiet ciężarnych. Największe narażenie (nawet ponad 40%) na subkliniczne niedobory witaminy A występuje w takich państwach jak Kambodża, Laos, Burkina Faso, Senegal, Sierra Leone, ale dotyczy też krajów rozwiniętych cywilizacyjnie i technologicznie jak Chiny, Indie, Indonezja, Tajlandia. Modyfikacja polega na wprowadzeniu genu syntazy fitoenu z narcyza żółtego (pierwsza generacja o zawartości β -karotenu 1.6 μ g/g) lub kukurydzy (druga generacja o zawartości do 31 μ g/g) oraz bakteryjnego (z *Pantoea ananatis*) genu desaturazy karotenu (*crtI*). Szczególnie ważny jest ten drugi enzym, gdyż pozwala ominąć kilka etapów biosyntezy typowych dla roślin, ale nieobecnych w skrobiowym endospermie ryżu. Zastosowano technikę Agro-transformacji z markerem selekcyjnym oporności na higromycynę.

Pierwsze formy „złotego ryżu” uzyskano w roku 2000, ale prace są kontynuowane w celu wprowadzenia tej cechy do odmian lokalnych w najmniej rozwiniętych rejonach Azji i Afryki. Projekt „goldenrice” ma charakter humanitarny, a nie komercyjny. Niemniej,

wymagania regulacyjne w odniesieniu do GMO są takie same jak dla wysokowartościowych roślin sprzedawanych przez koncerny agrochemiczne, czyli bardzo trudne do spełnienia przez organizacje non-profit [Potrykus 2013]. Przeciwnicy GMO twierdzą wszakże, iż „golden rice project” jako przedsięwzięcie humanitarne, jest tylko pretekstem współfinansującej badania korporacji dla przekonania ludności i władz krajów słabo rozwiniętych do akceptacji GMO. Ponadto, podkreśla się brak danych zapewniających bezpieczeństwo stosowania, brak wystarczającej edukacji społeczności lokalnych, a także niewłaściwe lokowanie funduszy, które powinny być raczej przeznaczone na zwalczanie problemu metodami wolnymi od GMO. Dlatego trudno jest obecnie przewidzieć czy „złoty ryż” spełni pokładane w nim nadzieje.

S. tuberosum – ziemniak Amflora®

Jest to jedyny jak dotąd przykład rośliny dopuszczonej do uprawy na terenie państw członkowskich EU. Istotą modyfikacji jest w tym wypadku poprawa właściwości użytkowych bulw wykorzystywanych do otrzymywania skrobi przemysłowej stosowanej między innymi w przędzalnictwie, papiernictwie i betoniarstwie. W ziemniaku odmiany Prevalent, metodą insercji transgenu zawierającego fragment genu w orientacji antysensownej, zahamowano (wyciszono) ekspresję genu uczestniczący w biosyntezie amylozy – *gbss* (granule bound starch synthase - związanej z granulami syntazy skrobiowej). Markerem selekcyjnym jest oporność na neomycynę (gen fosfotransferazy II neomycyny). Wskutek tego zabiegu, kartofle zawierają skrobię zbudowaną prawie całkowicie z amylopektyny. Skrobia taka jest odporniejsza na retrogradację i przez to pożądana przez przemysł skrobiowy.

W przypadku Amflora® nie podnosi się zasadniczych zarzutów dotyczących kwestii bezpieczeństwa żywności, gdyż odmiana ta nie jest przeznaczona do spożycia. Zastrzeżenie budzi jak w niemal wszystkich GMO użycie antybiotykooporności jako cechy selekcyjnej. Nie można oczywiście wykluczyć niezamierzonych wypadków wymieszania bulw GM z odmianami spożywczymi (rozmyślnie są raczej nieprawdopodobne z powodu nieopłacalności), jednakże modyfikacja nie spowodowała obecności produktów potencjalnie niebezpiecznych. Co ciekawe, producent zastosował tu analogiczne rozwiązanie jak w pierwszej w historii dopuszczonej w roku 1994 na rynek żywności nieprzetworzonej pomidorze FlavrSavr®, który wskutek wyciszenia genu poligalakturonazy wytwarzał owoce mogące proces dojrzewania przechodzić na roślinie bez stosowania egzogennych preparatów. Warto zwrócić uwagę, iż technologia antysensowna w istocie nie przenosi sekwencji kodujących produkt docelowy z innych organizmów, a jedynie markery selekcyjne, zwykle z bakterii.

Kilka gatunków – soja, rzepak, len, konopie, zostało zmodyfikowanych w kierunku zmiany profilu kwasów tłuszczowych. Niektóre odmiany soi i rzepaku są już uprawiane są głównie w Ameryce Północnej i w Japonii. W soi, wykonano następujące modyfikacje: zablokowano konwersję kwasu olejowego (oleinowego) do linolowego dzięki wyciszeniu genu delta-12-desaturazy, uzyskując podwyższenie zawartości kw. olejowego z 23 do 86%, obniżono zawartość nasyconych kwasów tłuszczowych na korzyść kwasu olejowego przez wyciszenie metodą RNAi (interferencji RNA) tioesteraz białek transportujących acylo-acyle klasy FATB, wprowadzono gen delta-6-desaturazy z pierwiosnka (*Primula juliae*) i delta-15-desaturazy z grzyba *Neurospora crassa* uzyskując produkcję

kwasu stearydynowego (ω -3). Ponadto, w Kanadzie, USA, Meksyku i Japonii dopuszczono kukurydzę o podwyższonej zawartości lizyny.

Rośliny GM w biotechnologii farmaceutycznej

Genetycznie modyfikowane komórki źródłem biofarmaceutyków

Przez wiele lat podejmowano na skalę eksperymentalną próby wytwarzania różnego typu białek terapeutycznych w roślinach transgeniczných. Wiązano z tymi eksperymentami wielkie nadzieje na stworzenie choćby tak zwanych jadalnych szczepionek czy przeciwciał. Ukuto nawet metaforyczny termin „bioreaktor roślinny” czy „fabryka roślinna” w znaczeniu organizmu roślinnego jako miejsca produkcji leków białkowych. Z kolei pojęcie „molecular farming” – wprowadzono jako wykorzystywanie uprawy polowej roślin GM do produkcji białek terapeutycznych [Malepszy i wsp. 2009]. Niestety mimo wielu lat badań i wysiłków licznych zespołów, nie wspominając już o nakładach finansowych, większość z tych, modnych do niedawna zamierzeń nie spotkało się z pozytywnym przyjęciem. Wciąż więc nie ma na świecie zarejestrowanego przykładu produkowania biofarmaceutyku w zbożach, owocach, czy też warzywach uprawianych na polach i w ogrodach. Trudności i zastrzeżenia wobec tego podejścia do produkcji farmaceutycznej były i są dość liczne. Przede wszystkim, problemem jest zapewnienie bezpieczeństwa stosowania, dawkowania oraz kontrolowanej dystrybucji. Podobnie, kwestie nadzoru farmaceutycznego w stosunku do upraw wymagałyby zupełnie nowych rozwiązań prawnych i praktycznych. Nie bez znaczenia są też hamujące rozwój badań w tej dziedzinie, restrykcyjne przepisy w wielu krajach zaawansowanych technologicznie, przede wszystkim w Europie.

Jednakże, w roku 2012, po raz pierwszy w historii biotechnologii dopuszczono do rejestracji (FDA, oraz wiele innych krajów, jak Izrael, Brazylia) biofarmaceutyk produkowany dzięki heterologicznej ekspresji w komórkach roślinnych [Kraemer 2012]. Komórki te należą do powszechnie znanego warzywa – marchwi zwyczajnej (*Daucus carota*). Nie jest ona jednak produkowana w postaci korzenia, a w specjalnych „jednorazowych” bioreaktorach z tworzyw polimerowych w postaci zawiesiny komórkowej. Technologia ta jest znacznie tańsza i stwarza mniej potencjalnych zagrożeń niż hodowla transgenicznych komórek zwierzęcych, obecnie dominujących w produkcji biofarmaceutyków.

Nowym lekiem z transgenicznych komórek marchwi jest taligluceraza alfa (rekombinowana glukocerebrozydaza) do iniekcji, stosowana w chorobie Gauchera. W badaniach klinicznych jest obecnie również doustna wersja w postaci odpowiednio spreparowanych komórek marchwi. Ponadto, system ten jest wykorzystywany do ekspresji będących przedmiotem procedur rejestracyjnych, innych biofarmaceutyków, między innymi do terapii mukowiscydozy i choroby Fabry'ego (alfa-Galaktozydaza-A), chorób autoimmunologicznych (przeciwciała anty-TNF) i kilka innych białek.

Rośliny uprawne

Inny projekt, finansowany przez programy ramowe EU (www.pharma-plant.net),

wprowadził do badań klinicznych rekombinowane przeciwciała przeciwko antygenowi otoczki wirusa HIV w postaci dopochwowej, produkowane w komórkach GM tytoniu z wydajnością 5 gramów białka z 250 kg tytoniu. GM tytoń produkuje też ludzki rekombinowany kolagen, który proponuje się do wykorzystania w medycynie regeneracyjnej, estetycznej i ortopedii i jest obecnie poddany procedurom rejestracji [Stein i wsp. 2009]. W Japonii zaaprobowano do uprawy, przetwórstwa i żywności, GM ryż, zmodyfikowany syntetyczną formą genu z szydlicy japońskiej (*Cryptomeria japonica*) kodującym białko niosące kilka epitopów (dla limfocytów T) pomagających uzyskać tolerancję błon śluzowych na alergeny pyłku tego drzewa.

Piśmiennictwo

1. Al-Babili S, Beyer P. Golden Rice – five years on the road – five years to go? *Trends Plant Sci* 2005, 10:565-573.
2. Arjó G, Portero M, Piñol C, Viñas J, Matias-Guiu X, Capell T, Bartholomaeus A, Parrott W, Christou P. Plurality of opinion, scientific discourse and pseudoscience: an in depth analysis of the Séralini et al. study claiming that Roundup™ Ready corn or the herbicide Roundup™ cause cancer in rats. *Transgenic Res.* 2013, 22(2):255-67.
3. Bates GW. Plant transformation via Protoplast Electroporation. W: Hall RD, Plant Cell Culture Protocols. *Methods in Molecular Biology* 111, 1999, Humana Press, Totowa, NJ. str.: 359-366.
4. Brévault T, Heuberger S, Zhang M, Eilers-Kirk C, Ni X, Masson L, Li X, Tabashnik BE, Carrière Y. Potential shortfall of pyramided transgenic cotton for insect resistance management *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2013, 110: 5806-5811.
5. Butler D. Rat study sparks GM furore. *Nature.* 2012, 489(7417):484.
6. Calas AG, Richard O, Mème S, Beloeil JC, Doan BT, Gefflaut T, Mème W, Crusio WE, Pichon J, Montécot C. Chronic exposure to glufosinate-ammonium induces spatial memory impairments, hippocampal MRI modifications and glutamine synthetase activation in mice. *Neurotoxicology.* 2008 Jul;29(4):740-7
7. Chougule NP, Bonning BC. Toxins for transgenic resistance to hemipteran pests. *Toxins* 2012, 4(6):405-29.
8. Devine MD. Why are there not more herbicide-tolerant crops? *Pest Manag Sci.* 2005, 61(3):312-7.
9. Dunwell JM. Transformation of Maize Using Silicon Carbide Whiskers. W: Hall RD, Plant Cell Culture Protocols. *Methods in Molecular Biology* 111, 1999. Humana Press, Totowa, NJ. str.: 375-382.
10. EFSA, European Food Safety Authority & the Netherlands Commission on Genetic Modification; International scientific Workshop “Non-Target Organisms and Genetically Modified Crops: Assessing the effects of Bt proteins” Supporting Publications 2013: EN-484.
11. Gelvin SB. Agrobacterium-Mediated Plant Transformation: the Biology behind the “Gene-Jockeying” Tool *Microbiol. Mol. Biol. Rev.* March 2003, 67:16-37.
12. James C. Global Status of Commercialized Biotech/GM Crops: 2012. ISAAA Brief No. 44 Intl. Service for the Acquisition of Agri-Biotech Applications. Ithaca, NY.
13. Kamle S, Ali S. Genetically modified crops: detection strategies and biosafety issues. *Gene.* 2013, 522:123-32.
14. Kraemer K. Drugs from Carrots. *Lab Times* 4, 2012: 38-40.
15. MacKenzie SA, Lamb I, Schmidt J, Deege L, Morrissey MJ, Harper M, Layton RJ, Prochaska LM, Sanders C, Locke M, Mattsson JL, Fuentes A, Delaney B. Thirteen week feeding study with transgenic maize grain containing event DAS-Ø15Ø7-1 in Sprague-Dawley rats. *Food Chem Toxicol.* 2007, 45:551-62.
16. Majewska-Sawka A, Płader W. Transformacja genetyczna komórek roślinnych.

- W: *Biotechnologia Roślin*. p. red. S. Malepszego. 2009, PWN Warszawa. str.: 430-454.
17. Malepszy S, Orlikowska T, Orczyk W, Majewska-Sawka A. Rośliny genetycznie zmodyfikowane. W: *Biotechnologia Roślin*. p. red. S. Malepszego. 2009, PWN Warszawa. str.: 456-544.
 18. Mannion AM, Morse S. Biotechnology in agriculture: Agronomic and environmental considerations and reflections based on 15 years of GM crops *Progress in Physical Geography* 2012, 1: 747-763.
 19. Paine JA, Shipton CA, Chaggar S, Howells RM, Kennedy MJ, Vernon G, Wright SY, Hinchliffe E, Adams JL, Silverstone AL, Drake R. A new version of Golden Rice with increased provitamin A content. *Nature Biotechnology* 2005, 23:482-487.
 20. Porta C, Lomonosoff GP. Viruses as Vectors for the Expression of Foreign Sequences in Plants. *Biotechnology and Genetic Engineering Reviews* 2002, 19: 245-291.
 21. Potrykus I. Unjustified regulation prevents use of GMO technology for public good. *Trends in Biotechnology* 2013, 31: 131-133.
 22. Roh JY, Choi JY, Li MS, Jin BR, Je YH. *Bacillus thuringiensis* as a specific, safe, and effective tool for insect pest control. *J MicrobiolBiotechnol*. 2007, 17:547-59.
 23. Rotkiewicz M., Wojna o złoty ryż. *Polityka* 2014, 2939: 74-76
 24. Sauka DH, Rodriguez SE, Benintende GB. New variants of lepidopterical toxin genes encoding *Bacillus thuringiensis* Vip3Aa proteins. *J Mol MicrobiolBiotechnol*. 2012, 22:373-80.
 25. Scriber JM. Bt or not Bt: is that the question? *Proc NatlAcadSci U S A*. 2001, 98:12328-30.
 26. Segelken R, Biologists invent gun for shooting cells with DNA. *Cornell Chronicle* 1987, 33(14):3.
 27. Séralini GE, Clair E, Mesnage R, Gress S, Defarge N, Malatesta M, Hennequin D, de Vendômois JS. Long term toxicity of a Roundup herbicide and a Roundup-tolerant genetically modified maize. *Food Chem Toxicol*. 2012, 50: 4221-31 (retracted).
 28. Séralini GE, Mesnage R, Defarge N, Gress S, Hennequin D, Clair E, Malatesta M, de Vendômois JS. Answers to critics: Why there is a long term toxicity due to a Roundup-tolerant genetically modified maize and to a Roundup herbicide. *Food Chem Toxicol*. 2013, 53:476-83.
 29. Shelton AM. Genetically engineered vegetables expressing proteins from *Bacillus thuringiensis* for insect resistance: successes, disappointments, challenges and ways to move forward. *GM Crops Food*. 2012, 3:175-83
 30. Skryabin K. Do Russia and Eastern Europe need GM plants? *N Biotechnol*. 2010, 27:593-5.
 31. Stein H, Wilensky M, Tsafrir Y, Rosenthal M, Amir R, Avraham T, Ofir K, Dgany O, Yayon A, Shoseyov O. Production of bioactive, post-translationally modified, heterotrimeric, human recombinant type-I collagen in transgenic tobacco. *Biomacromolecules* 2009, 10:2640-5.
 32. Szopa J. Tworzenie konstrukcji genowych do modyfikacji roślin. W: *Biotechnologia Roślin*. p. red. S. Malepszego. 2009, PWN Warszawa. str.: 307-391.
 33. Vachon V, Laprade R, Schwartz JL. Current models of the mode of action of *Bacillus*

thuringiensis insecticidal crystal proteins: a critical review. J Invertebr-Pathol. 2012, 111:1-12.

34. Watanabe T, Sano T. Neurological effects of glufosinate poisoning with a brief review. Hum Exp Toxicol. 1998, 17:35-9;

Możliwości rozwoju stałych doustnych postaci leku o modyfikowanym uwalnianiu

Synonimy pojęcia „modyfikować”: korygować, poprawiać, uzupełniać, dopasowywać, dostosowywać, przystosowywać, regulować, ewoluować, polepszać, rozwijać, przekształcać, zmieniać

Większość konwencjonalnych/niemodyfikowanych doustnych postaci leku o tzw. natychmiastowym uwalnianiu (immediate release dosage form IR), projektuje się w celu uwolnienia substancji aktywnej bezpośrednio po podaniu. Określenie „zmodyfikowane uwalnianie” tzw. modified-release (MR) jest stosowane do opisu form leku, które charakteryzuje celowo zmieniana/regulowana szybkość uwalniania i wchłaniania substancji leczniczej oraz/lub miejsce zlokalizowania tego działania. Systemy MR są konstruowane w celu:

- modulowania pozornej absorpcji (uzyskania powolnego wchłaniania wynikającego z regulowanego szybkością uwalniania substancji z formy),
- regulowania miejsca uwalniania leków,
- osiągania konkretnych celów klinicznych.

Wśród możliwych korzyści terapeutycznych wynikających z opracowywania systemów o modyfikowanym uwalnianiu substancji wymienia się poprawę skuteczności i bezpieczeństwa terapii, uzyskiwaną głównie poprzez zmniejszenie wahań zmian stężenia leku we krwi i redukcję pojawiających się działań niepożądanych, także poprzez poprawę wygody i compliance pacjenta oraz poprzez optymalizację wydajności terapii i w efekcie redukcję częstości dawkowania czy ilości składnika aktywnego w postaci. Projektowanie form MR pozwala również na osiągnięcie kinetyki uwalniania substancji podobnej do wlewu w połączeniu z łatwością jej podania drogą nieinwazyjną, ogranicza często drażniący wpływ leku na żołądek oraz korzystnie zwiększa jego biodostępność i selektywność działania.

Konstruowanie postaci o modyfikowanym uwalnianiu napotyka również na pewne ograniczenia, wśród których wymienia się: mniejsze możliwości dostosowania dawki, wzrost efektu pierwszego przejścia na skutek braku wysycenia enzymów metabolizujących lek, uwalnianie zależne od czasu przebywania w przewodzie pokarmowym, mało elastyczny schemat dawkowania i często opóźniony początek działania oraz zwykle brak możliwości dzielenia, a w przypadku uszkodzenia formy możliwość jednoczesnego uwolnienia zbyt dużej dawki substancji. Biorąc pod uwagę korzyści i ograniczenia wynikające z projektowania postaci leku o modyfikowanym uwalnianiu wytypowano grupy substancji leczniczych, dla których proponuje się konstruowanie takich form.

lub kwasów tłuszczowych, a jego dostępność zależna jest od: pH środowiska, obecności enzymów trawiących lipidy oraz od obecności posiłku. Za przykłady ulegających erozji matryc mogą posłużyć preparaty Procan SR zawierające prokainamid oraz Imdur zawierające monoazotan izosorbidu. Podanie preparatu Procan SR co 6 godzin zapewnia uzyskanie średniego stężenia prokainamidu i jego aktywnego metabolitu N-acetyloprokainamidu w surowicy w stanie stacjonarnym, porównywalne do zastosowania konwencjonalnej kapsułki o natychmiastowym uwalnianiu podawanej co 3 godziny. W Tab. 1. przedstawiono porównanie parametrów farmakokinetycznych po podaniu jednorazowym i wielokrotnym preparatów zawierających 60 mg mononitratu izosorbidu o niemodyfikowanym (Ismín) i modyfikowanym uwalnianiu (Imdur).

	Podanie jednorazowe		Podanie wielokrotne	
Parametr	Ismín 60 mg	Imdur 60 mg	Ismín 60 mg	Imdur 60 mg
C _{max} (ng/ml)	1242-1534	424-541	557-572	1151-1180
T _{max} (h)	0,6-0,7	3,1-4,5	2,9-4,2	3,1-3,2
AUC (ng*h/ml)	8189-8313	5990-7452	6625-7555	14241-16800
T _{1/2} (h)	4,8-5,1	6,3-6,6	6,2-6,3	6,2-6,4
Cl/F (ml/min)	120-122	151-187	132-151	119-140

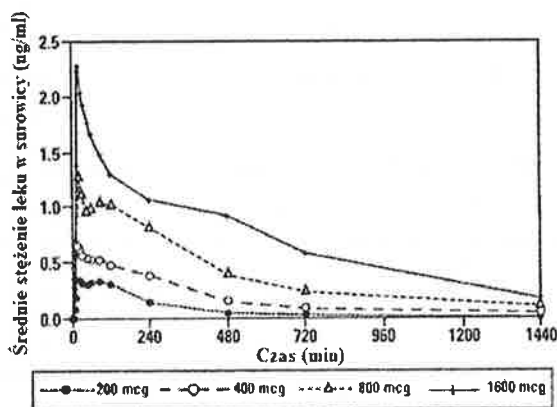
Ismín - preparat o niemodyfikowanym uwalnianiu

Tab. 1. Porównanie parametrów farmakokinetycznych po podaniu jednorazowym i wielokrotnym preparatów zawierających mononitrat izosorbidu o niemodyfikowanym i modyfikowanym uwalnianiu.

Ciekawe rozwiązanie technologiczne stanowią ulegające erozji matryce o właściwościach bioadhezyjnych, które rozpuszczają się powoli i uwalniają lek w jamie ustnej, umożliwiając jego wchłanianie przez błony śluzowe po umieszczeniu pomiędzy dziąsłem i policzkiem. Przykładem takiej postaci leku jest zaprezentowany na Rys. 2. preparat Actiq z cytrynianem fentanylu dostępny w formie pastylki umieszczonej na uchwycie, stosowany w premedykacji i w onkologii jako lek przeciwbólowy.

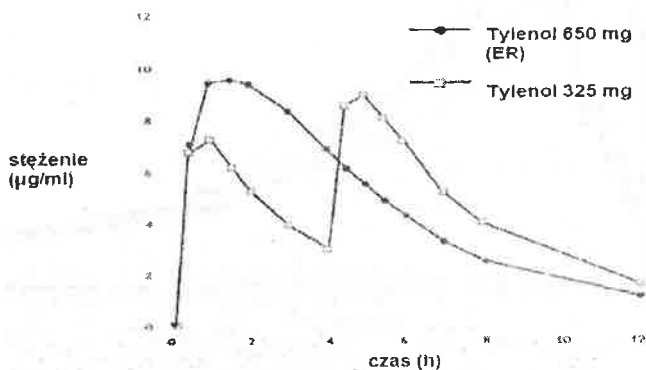


Rys 2. Preparat Actiq z cytrynianem fentanylu.



Rys. 3. Średnie stężenia cytrynianu fentanylu w surowicy u dorosłych po podaniu preparatu Actiq w 4 różnych dawkach.

Matryce obojętne otrzymywane są z polimerów tj. polietylen, polioctan winylu, poli-metakrylany. Służą do opracowania form z substancjami o właściwościach hydrofilowych, uwalnianych z nich niezależnie od pH, obecności enzymów, zależnie natomiast od rozpuszczalności tych substancji w płynach przewodu pokarmowego. Kolejny typ systemów monolitycznych stanowią matryce hydrofilowe, zbudowane z nietrawionych, ale ulegających powolnej defragmentacji polimerów tj. karboksymetyloceluloza, metyloceluloza, hydroksypropylometyloceluloza, alginian sodowy. Do postaci leków otrzymywanych na bazie matryc hydrofilowych zalicza się preparaty Calan SR i Ispodin SR z werapamilem, Seldane D z terfenadyną i pseudoefedryną oraz Tylenol ER z paracetamolem. Na Rys. 4. zobrazowano zmiany stężenia paracetamolu we krwi po podaniu 2 kapsułek o przedłużonym uwalnianiu (ER) w zestawieniu z podaniem 4 kapsułek konwencjonalnych, podanych w dwóch dawkach. Z kolei w Tab. 2. porównano parametry farmakokinetyczne uzyskane po jednorazowym podaniu preparatów Isoptin konwencjonalnego i o przedłużonym uwalnianiu.



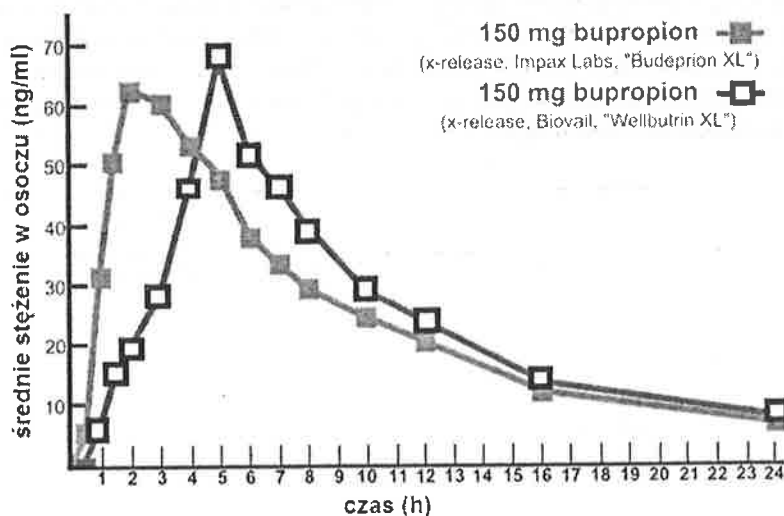
Rys. 4. Porównanie zmian stężenia paracetamolu we krwi po podaniu 2 kapsułek o przedłużonym uwalnianiu (ER) z 4 kapsułkami konwencjonalnymi, podanymi w dwóch dawkach: w czasie 0 i po 4 godzinach.

Parametr	Isoptin		Isoptin SR	
	Konwencjonalna tabletką (240 mg)		Tabletka o przedłużonym uwalnianiu (240 mg)	
	R-werapamil	S-werapamil	R-werapamil	S-werapamil
C_{max} (ng/ml)	258	59,0	60,1	11,3
T_{max} (h)	1,46	1,58	10,8	11,8
AUC_{0-48} (ng/ml/h)	1250	261	918	150

Tab. 2. Porównanie parametrów farmakokinetycznych po jednorazowym podaniu preparatu konwencjonalnego i preparatu o przedłużonym uwalnianiu.

Systemy zbiornikowe

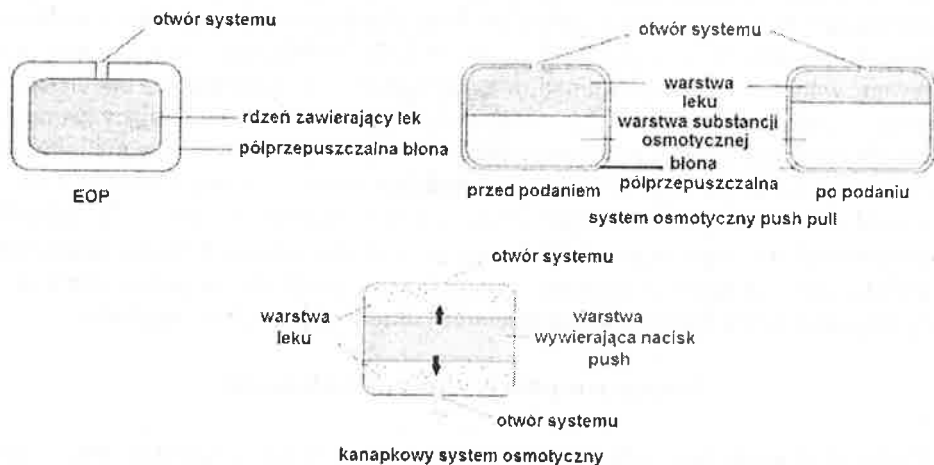
Typowy system zbiornikowy składa się z rdzenia zawierającego lek, otoczonego stałą, nierozpuszczalną membraną z polimerów tj. hydroksypropyloceluloza, etyloceluloza, poli(octan winylu). Porowata membrana jest tworzona poprzez wprowadzenie do jej struktury dodatkowych, rozpuszczalnych, bądź wypłukiwanych w kontakcie z medium substancji, zapewniając w ten sposób określoną dyfuzję leku z systemu. Szybkość uwalniania leku z takich nośników jest funkcją rozpuszczalności substancji, grubości błony i właściwości obu: błony i substancji dodatkowych, tworzących pory. Przykładem systemu zbiornikowego jest preparat Wellbutrin XL z chlorowodorkiem bupropinianu, z którego uwalnianie substancji przedstawiono na Rys. 5.



Rys. 5. Przebieg zmian stężenia chlorowodorku bupropinianu w osoczu po podaniu 2 preparatów o przedłużonym uwalnianiu, w tym formy zbiornikowej - Wellbutrin XL.

Systemy osmotyczne tzw. pompy osmotyczne

Pompy osmotyczne są systemami składającymi się z zawierającego lek rdzenia otoczonego nierozpuszczalną błoną. Pompa dodatkowo wyposażona jest w otwór, przez który uwalnia się substancja lecznicza, a w rdzeniu znajduje się środek osmotycznie czynny. Tak zbudowane systemy są znane jako tzw. elementarna pompa osmotyczna (EOP), a uwalnianie z nich leku jest kontrolowane poprzez napływ wody przez półprzepuszczalną membranę do wnętrza systemu, na skutek czego wzrasta ciśnienie osmotyczne i następuje wypychanie przez otwór rozpuszczonej substancji. Wielkość otworu, który może wpływać na ciśnienie osmotyczne i objętość systemu jest tak zaprojektowana, by zminimalizować dyfuzję i zapobiec wzrostowi ciśnienia hydrostatycznego. Obecnie dostępne są dwa rodzaje nośników opracowanych na bazie pompy osmotycznej: jednokomorowe opisane powyżej EOP oraz systemy dwukomorowe tzw. push-pull. Systemy EOP są projektowane dla substancji o wąskim zakresie rozpuszczalności, np. w przedziale 50-300 mg/ml, w celu uzyskania ich całkowitego uwalniania z kinetyką zerowego rzędu. Systemy dwukomorowe przeznaczone są głównie dla substancji o niższej rozpuszczalności lub w celu opracowania nośników bardziej wysyconych lekiem. Dwukomorowe systemy zbudowane są z tabletki dwuwarstwowej push zawierającej warstwę silnie pęczniejącego polimeru i warstwę zawierającą lek, w których znajdują się substancje osmotycznie czynne. W przewodzie pokarmowym przez półprzepuszczalną błonę do systemu przenika woda, in situ tworzy się zawiesina lub roztwór substancji, który jest wypychany przez otwór znajdujący się po stronie warstwy leku w wyniku pęcznienia polimerów hydrofilowych. Uwalnianie leku z systemów osmotycznych jest w zasadzie niezależne od środowiska uwalniania tj. pH czy typu nośnika. Wśród substancji, dla których opracowano systemy OROS wymienia się albuterol (Volmax), nifedypinę (Procardia XL), werapamil (Covera HS), oksybutyninę (Ditropan XL), maleinian doksa zosyny (Cardura XL), metylofenidat (Concerta), prazosynę (Alpress LP i Minipress XL) i karbamazepinę (Tegretol XR). Typy dostępnych systemów osmotycznych schematycznie przedstawiono na Rys 6.



Rys. 6. Typy systemów osmotycznych.

Postacie leku o opóźnionym uwalnianiu

Poza przedłużonym i kontrolowanym uwalnianiem systemy MR pozwalają również na uzyskanie form leku o opóźnionym uwalnianiu leku w różnych odcinkach jelit. Formy te dostarczają substancję czynną po rozpuszczeniu otoczki przy pH powyżej 6, co zachodzi w końcowym odcinku jelita krętego i okrężnicy. Do preparatów takich należą Salofalk, Claversal, Mesalal z mesalazyną, Bespirin, Encopirin, Polocard z kwasem acetylosalicylowym, Naproxen EC, ES, Diclac, Olfen, Naklofen, Voltaren z niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi, Omar, Notis, Controloc z omeprazolem oraz Lipancrea z pankreatyną.

Systemy o dojelitowym uwalnianiu

Opóźnienie uwolnienia leków uzyskuje się poprzez szereg zabiegów tj. pokrywanie form leków otoczką dojelitową z materiałów odpornych na pH treści żołądka, polimerami kwasowymi tj. octanofitalan celulozy, bursztynian acetylocelulozy, ftalan metylocelulozy, poliftalan acetylonitrylu czy poliestry kwasu metakrylowego tj. Eudragit® L100 i S, które są nierozpuszczalne i stabilne w kwaśnym pH i rozpuszczają się szybko po osiągnięciu jelita. Formy te opracowuje się najczęściej dla substancji drażniących żołądek tj. aspiryna, czy niektórych leków wrażliwych na pH kwaśne np. inhibitorów pompy protonowej. Do typowych postaci dojelitowych zalicza się powlekane dojelitowe tabletki lub kapsułki oraz formy wielokompartментowe tj. powlekane peletki zawarte w kapsułce lub sprasowane w tabletkę.

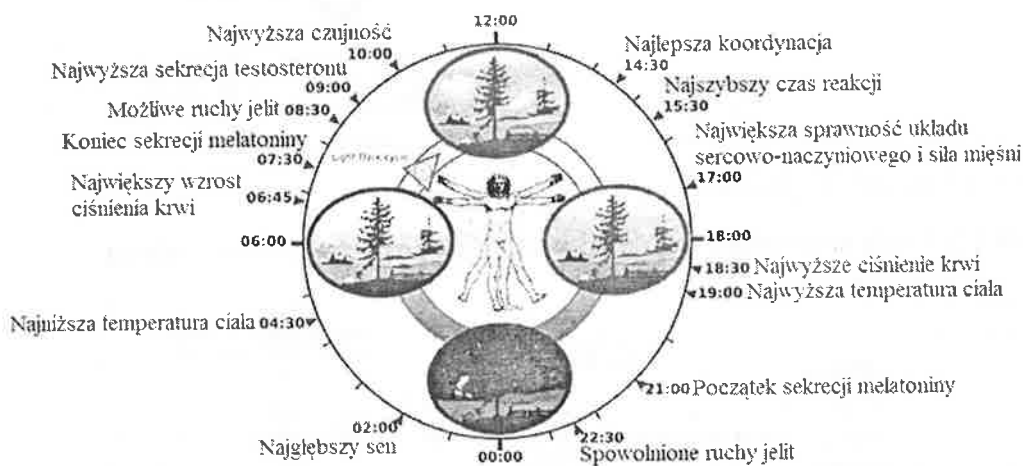
Systemy uwalniające lek w okrężnicy

Ukierunkowane uwalnianie leku w okrężnicy jest korzystne terapeutycznie dla niektórych leków stosowanych w terapii wrzodziejącego zapalenia okrężnicy i w terapii choroby Crohna. Podanie tych form umożliwia zapewnienie natychmiastowego lub przedłużonego uwalniania leku w jelicie grubym. Dla leków, które są dobrze wchłaniane z przewodu pokarmowego, przedłużone uwalnianie w okrężnicy jest również wykorzystywane w leczeniu nocnych napadów astmy lub dławicy, przykładem takich leków są preparaty: Adalat CC zawierający nifedypinę i Verelan PM zawierający werapamil. W celu optymalnego dostarczenia substancji do okrężnicy, należy zapewnić jej ochronę przed środowiskiem górnego odcinka przewodu pokarmowego i rozważyć wykorzystanie warunków panujących w samym jelicie tj. pH, ciśnienie czy obecność mikroflory. W tym celu wykorzystuje się powlekanie formy wrażliwej na środowisko zasadowe pH jelit polimerem, opracowuje systemy o osmotycznie kontrolowanym uwalnianiu oraz formy ulegające degradacji w efekcie działania bakterii obecnych w okrężnicy.

Systemy o pulsacyjnym uwalnianiu

Pulsacyjne uwalnianie leku odnosi się do nośników, które szybko uwalniają całą

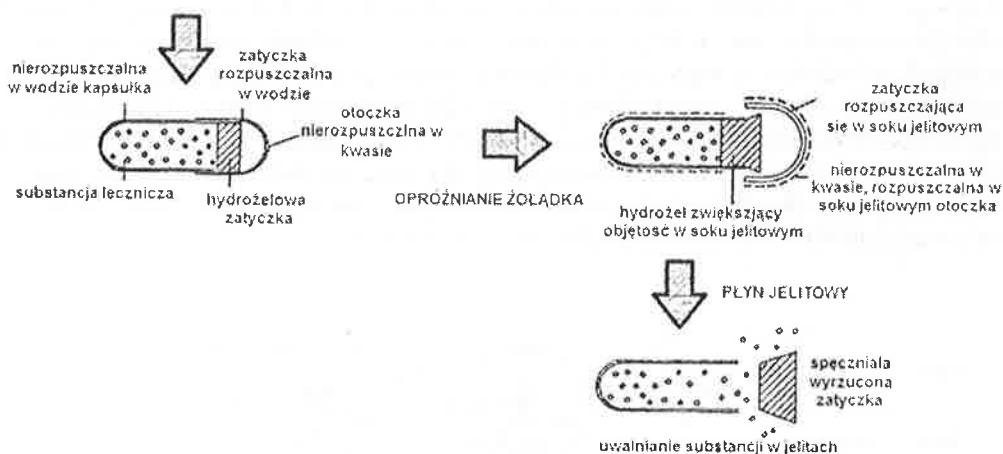
dawkę zawartej substancji lub uwalniają ją w dwóch lub więcej oddzielonych częściach po określonym czasie opóźnienia. W szczególności, jak sama nazwa tych systemów wskazuje dotyczy to pulsacyjnego/punktowego dostarczenia leku po zaprogramowanym od momentu podawania czasie. Pulsacyjne systemy mają zastosowanie dla leków, dla których stałe uwalnianie leku nie jest pożądane, dla leków, dla których uwalnianie jest wskazane najczęściej po czasie opóźnienia, oraz w chronofarmakoterapii, gdzie podawanie leku jest zsynchronizowane z rytmem biologicznym w celu uzyskania maksymalnego efektu terapeutycznego i zminimalizowania działań niepożądanych. Istnieją pewne choroby i warunki fizjologiczne, w których istotne jest uwalnianie leku w odpowiednim czasie czy w wymaganym miejscu. Są to np. choroby układu sercowo-naczyniowego, gdzie ciśnienie tętnicze jest najniższe w nocy lub wczesnie rano i dotyczy to podawania nitrogliceryny, blokerów kanału wapniowego, inhibitorów ACE. Innymi chorobami są: cukrzyca, w której następuje wzrost poziomu cukru we krwi po posiłku i wymaga stosowania pochodnych sulfonilomocznika, insuliny, biguanidu oraz astma, gdzie napady duszności najczęściej występują w nocy lub we wczesnych godzinach porannych i wymagają podania agonistów receptorów β_2 czy stosowania leków przeciwhistaminowych. Są to również artretyzm i hipercholesterolemia, w pierwszym przypadku ból pojawia się w godzinach porannych lub w nocy i jest leczony niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi i glikokortykosteroidami, w przypadku drugim synteza cholesterolu jest na ogół wyższa w nocy, co wymaga podawania inhibitorów reduktazy HMG-CoA wieczorem.



Rys. 7. Rytm okołodobowy określający przebieg procesów biologicznych w organizmie.

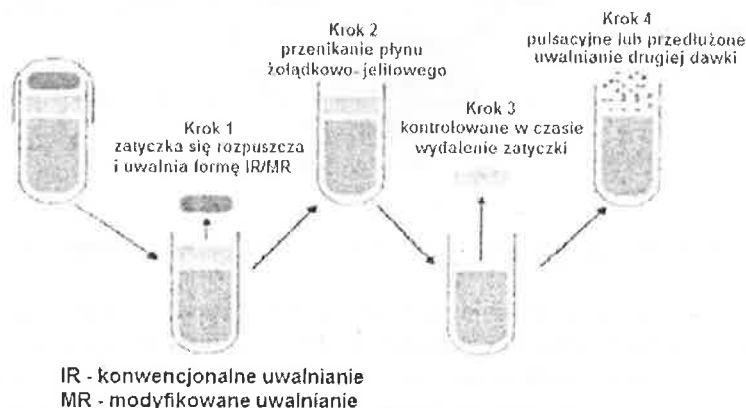
Systemy o pulsacyjnym uwalnianiu dzieli się na 2 grupy. Do pierwszej zalicza się nośniki z planowanym wcześniej uwalnianiem: kapsułkowe i osmotyczne oraz wielokompartimentowe, do drugiej z kolei uwalniające pod wpływem impulsu np. zmiany temperatury, pH, czynnika zewnętrznego. Nośnikiem kapsułkowym jest system Pulsincap, zbudowany z nierozpuszczalnej kapsułki, w którym czas opóźnienia uwalniania substancji

można kontrolować dobierając wielkość i rodzaj zastosowanej zatyczki. Zatyczka ta może być zbudowana z pęczniejących nierozpuszczalnych polimerów tj. polimetakrylany, polimerów ulegających erozji tj. HPMC, PAV, PO, bądź polimerów rozpuszczalnych czy takich, jak pektyna, których erozja jest kontrolowana enzymatycznie. Zawartość kapsułki jest uwalniania w wyniku erozji, rozpuszczania lub wypchnięcia zatyczki, co zostało przedstawione na Rys. 8. Innym systemem pulsacyjnym jest schematycznie zobrazowany na Rys. 9. osmotyczny „PORT System” z metylofenidatem, który stanowi kapsułka pokryta półprzepuszczalną membraną np. z octanu celulozy zamknięta nierozpuszczalną zatyczką np. z lipidów. Wewnątrz kapsułki znajduje się lek w połączeniu z substancją osmotycznie czynną, co powoduje w trakcie wnikania wody jej rozpuszczanie, stopniowy wzrost ciśnienia, w efekcie wyrzut zatyczki i uwolnienie zawartości. Dostępne preparaty o pulsacyjnym uwalnianiu zebrano w Tab. 3.



Rys. 8. Zachowanie się systemu Pulsincap po doustnym podaniu.

W Tab. 3. zebrano dostępne w sprzedaży nośniki leku o pulsacyjnym uwalnianiu.



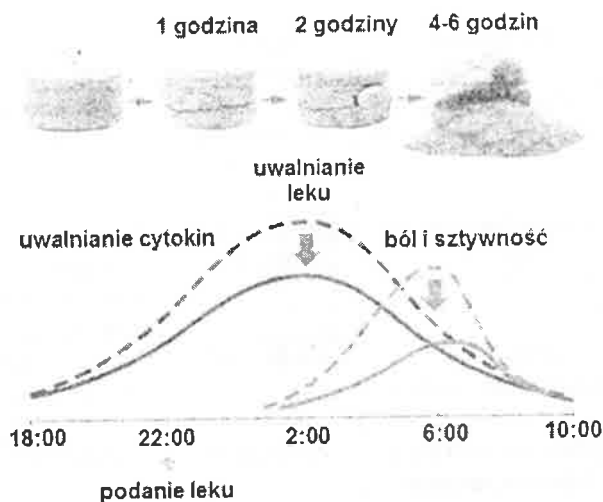
Rys. 9. PORT System.

Technologia	Mechanizm	Nazwa preparatu	API	Choroba
CODAS [®]	wielokompartimentowy zależny od pH system	Verelan [®] PM, XL tabletki o przedłużonym uwalnianiu	chlorowodorek werapamilu	nadciśnienie
DIFFUCAPS [®]	wielokompartimentowy system	Innopran [®] XL tabletki	chlorowodorek werapamilu, chlorowodorek propranololu	nadciśnienie
Formy otrzymane w technologii 3D	zewnętrznie regulowany system	TheirForm [®]	chlorowodorek diklofenaku	stan zapalny
Pulsincap [®]	system uwalniający po usunięciu zatyczki	Pulsincap [™]	dofetilid	nadciśnienie

Tab. 3. Dostępne preparaty o pulsacyjnym uwalnianiu.

Systemy o bimodalnym uwalnianiu

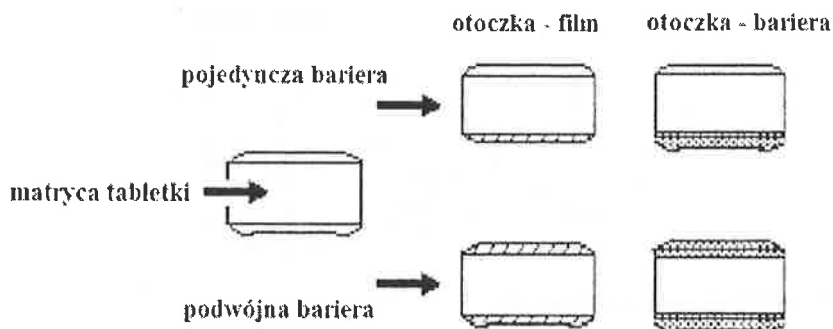
Tzw. bimodalne lub dwufazowe uwalnianie obejmuje systemy dostarczenia leku o połączonym, natychmiastowym i przedłużonym lub opóźnionym uwalnianiu substancji w celu optymalizacji jej dawkowania, zminimalizowania wahań stężeń leku w osoczu, uniknięcia lub złagodzenia rozwoju ostrej tolerancji, czy przewyciężenia problemów związanych z nieliniową farmakokinetyką oraz zmniejszenia efektu pierwszego przejścia, skutkującego zmniejszeniem biodostępności leku. Od 1980 roku w obrocie znajduje się wiele produktów o dwufazowym profilu uwalniania opracowanych m. in. dla werapamilu, diltiazemu, nifedipiny i metylofenidatu. Systemy te obejmują nośniki z membraną wielowarstwową, matrycowe i pompy osmotyczne. Przykładem może być wielokompartimentowy preparat Cardizem CD o niepowtarzalnym skokowym profilu uwalniania oraz lek Adalat CC uzyskany w efekcie kompresji tabletki matrycowej powlekanej o przedłużonym uwalnianiu zapewniającej uwalnianie nifedypiny z kinetyką zerowego rzędu. Lodotra wykorzystuje technologię tabletek powlekanych tzw. GeoClock, co zapewnia szybkie, po około czterech godzinach po podaniu uwalnianie prednizonu przed snem i zapewnia bardziej skuteczne leczenie rannych objawów reumatoidalnego zapalenia stawów.



Rys. 10. Zachowanie się i uwalnianie prednizonu z preparatu Lodorta.

Inne technologie

Opisana powyżej klasyfikacja form MR uwzględnia kinetykę uwalniania substancji z tych nośników, jednak niemniej ważny jest ich podział oparty na technologii, którą wykorzystano do ich opracowania. Klasyfikacja ta obejmuje podział form MR na: granulaty rozpuszczalne, granulaty dyfuzyjne, granulaty powlekane dojelitowe, opisane już formy typu zbiornika, typu matrycy, pompy osmotyczne, systemy tzw. Geomatrix® (Jago Pharma), systemy tzw. repeat action, nośniki o zmienionej gęstości, zrównoważone hydrodynamicznie, żywice jonowymienne i inne tj. technologia ACCU-Break (Azopharma Product Development Group i Accu-Break Pharmaceuticals). W tym miejscu chciałabym zwrócić uwagę na dwa z nich tzw. technologię Geomatrix i ACCU-Break. Geomatrix to nośnik składający z hydrofilowej matrycy - rdzenia, zawierającego substancję czynną oraz jednej lub dwóch nieprzepuszczalnych czy półprzepuszczalnych warstw polimerowych w postaci filmu lub sprasowanej bariery, które nakłada się na jedną lub obie podstawy rdzenia (Rys. 11.). W zależności od właściwości bariery uwalnianie substancji z systemu może być kontrolowane poprzez jej erozję lub poprzez dyfuzję. Pozwala to na uzyskanie szerokiej gamy profili uwalniania substancji, na otrzymanie nośników o kontrolowanym uwalnianiu zarówno dla słabo, jak i dobrze rozpuszczalnych leków, na uzyskanie uwalniania z kinetyką zerowego rzędu czy uwalniania dwu fazowego oraz na uwalnianie dwóch lub więcej leków z różną szybkością, czy jednoczesne stopniowe uwalnianie kilku leków o różnych szybkościach uwalniania zawartych w jednej formie. W Tab. 4. zestawiono przykłady rozwiązań wpływających na zachowanie i typ uwalniania substancji z tabletek wielowarstwowych.

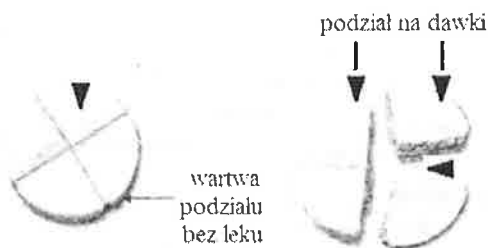


Rys. 11. Technologia Geomatrix w systemie dwu i trójwarstwowym.

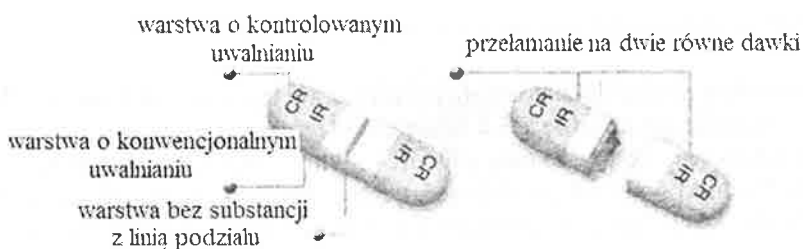
Przykładem postaci leku dostępnej w tej formie jest preparat Dilacor® XR z diltiazemem, zawierający kapsułkę z 3-4 tabletkami Geomatrix, każda po 60 mg substancji. Inne przykłady to preparat Madopar® DR (chlorowodorek benserazydu i lewodopa), Paxil CR™ (chlorowodorek paroksetyny), Requip® Once-a-day (chlorowodorek ropinirolu), Xatral®/ Uroxatral® (chlorowodorek alfuzosyny), Sular® (nisoldypina), Zyflo CR® (zileuton), Coruno® (molsydomina), Diclofenac-ratiopharm® uno (sól sodowa diklofenaku).

Typ polimeru stosowanego jako nośnik substancji	Typ polimeru stosowanego jako warstwa barierowa	Typ tabletki	Osiągnięty typ uwalniania substancji
Hydrofilowy	Hydrofilowy	Tabletka dwuwarstwowa	Przedłużone uwalnianie
Hydrofilowy	Hydrofobowy	Tabletka dwuwarstwowa	Opóźnione uwalnianie
Hydrofobowy	Hydrofilowy	Tabletka trójwarstwowa	Kinetyka 0 rzędu
Hydrofobowy	Hydrofobowy	Tabletka trójwarstwowa	Nieliniowa kinetyka
Hydrofobowy	Hydrofilowy i Hydrofobowy	Tabletka trójwarstwowa	Kinetyka 0 rzędu
Hydrofilowy	Hydrofobowy	Tabletka trójwarstwowa	Kinetyka 0 rzędu

Tab. 4. Rodzaje polimerów wpływających na zachowanie i uwalnianie substancji z wielowarstwowych tabletek.



Rys. 12. Accu-B™ dwuwarstwowa tabletki.



Rys. 13. Accu-T™ CR trójwarstwowa tabletki.

Accu-Break to nowa opatentowana technologia mająca na celu zapewnienie lekarzom, farmaceutom i pacjentom dostępu do łatwo podzielnych tabletek, które pozwalają na dokładne i łatwe dostosowywanie dawki leku dla indywidualnego pacjenta. Tabletki Accu-Break są otrzymywane w wyniku kompresji różnych warstw i dzieli się je na dwa rodzaje nośników: dwuwarstwowe Accu-B™ oraz trójwarstwowe ACCU-T™. Systemy te przedstawiono na Rys. 12 i 13. ACCU-T CR jest tabletką trójwarstwową łączącą warstwy o kontrolowanym i konwencjonalnym uwalnianiu substancji umieszczone z obu stron tabletki, a oddzielone warstwą z linią podziału wolną od leku, co pozwala na podział tabletki bez wpływu na szybkość uwalniania leku.

Na koniec chciałabym zebrać stosowane akronimy opisujące technologię dostępnych na rynku podawanych doustnie form leków o modyfikowanym uwalnianiu substancji.

Akronimy stosowane dla opisu doustnych form o modyfikowanym uwalnianiu:

- CA - continuous action lub controlled action - formy o kontrolowanym uwalnianiu
- CC - continuous release- formy o przedłużonym uwalnianiu
- CD - controlled dose lub controlled delivery lub controlled diffusion lub continuous delivery - formy o kontrolowanym uwalnianiu

Contin - continuous - release - formy o przedłużonym uwalnianiu
 CR - controlled - release lub constant release lub continuous release - formy o kontrolowanym uwalnianiu
 CRT - controlled release tablet - formy o kontrolowanym uwalnianiu
 depot, dur, chrono, continius, long, prolongatum – formy o przedłużonym uwalnianiu
 EC, EN, ES - enteric coated - formy dojelitowe o opóźnionym uwalnianiu
 ER, XR, XL, XT - extended - release - formy o przedłużonym uwalnianiu
 GITS - gastro - intestinal therapeutic system - żołądkowo-jelitowe systemy terapeutyczne
 GR - gradual release - formy o przedłużonym uwalnianiu
 IR - immediate release - formy o konwencjonalnym uwalnianiu
 LA - long acting - formy o przedłużonym uwalnianiu
 LL - long lasting - formy o przedłużonym uwalnianiu
 LTR - long - term release (long) - formy o przedłużonym uwalnianiu
 MR - modified release - formy o modyfikowanym uwalnianiu
 MUPS - multipleunit pellet system – wielokompartментowe systemy o kontrolowanym uwalnianiu
 OROS - osmotic - release oral system - doustne systemy o kontrolowanym uwalnianiu, tzw. pompy osmotyczne
 PRPA - prolonged action lub programmed release lub prolonged release lub protracted release - formy o przedłużonym uwalnianiu
 RA - repeat action
 SA - sustained - action lub slow acting (Retard) - formy o przedłużonym uwalnianiu
 Slo - slow release - formy o przedłużonym uwalnianiu
 SR - sustained - release lub slow release lub spaced release - formy o przedłużonym uwalnianiu
 TD - time delay - formy o opóźnionym uwalnianiu
 TR - timed release - formy o opóźnionym uwalnianiu np. w okrężnicy
 ZK, ZOK - zero kinetic, zero order kinetic - formy o kontrolowanym uwalnianiu z kinetyką zerowego rzędu.

Indywidualizacja farmakoterapii u osób starszych

Obserwowana zróżnicowana odpowiedź polegająca na braku działania lub wystąpieniu objawów zatrucia po zastosowaniu tego samego leku, w tej samej dawce u różnych chorych stworzyła potrzebę sformułowania nowych zasad postępowania leczniczego określanego mianem farmakoterapii indywidualizowanej. Przyczyny tego zjawiska nie są jednolite. Za zmianę właściwości farmakokinetycznych i farmakodynamicznych leków odpowiadają m.in. wiek, płeć, masa ciała, czynniki genetyczne, ciąża i okres laktacji, stany patologiczne zwłaszcza wątroby i nerek, a także interakcje między równocześnie stosowanymi lekami, interakcje leków z pożywieniem, czynniki środowiskowe [1].

Na szczególną uwagę w tym aspekcie zasługuje starszy wiek pacjenta. Odmienności dotyczą osób, które ukończyły 65 r.ż., choć proces starzenia rozpoczyna się w obrębie wszystkich tkanek i narządów już między 30. a 40. r.ż. i bardzo powoli, ale nieuchronnie, postępuje [2]. Według Sekcji Geriatrycznej Europejskiego Towarzystwa Lekarskiego pacjent geriatryczny to najczęściej osoba w wieku >70 lat, każda osoba w wieku > 80 lat, charakteryzująca się typową wielochorobowością, chronizacją chorób ostrych, ze znacznym ryzykiem wystąpienia powikłań i utraty autonomii w wyniku zmniejszenia sprawności funkcjonalnej [3].

Populacja tych osób jest jednak heterogenna. Ekspersi Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) dokonali podziału ludzi w starszym wieku na kilka grup: osoby starzejące się - od 45 do 60 r.ż., starsze - od 61 do 75 r.ż., stare - od 76 do 90 r.ż., bardzo stare - > 90 r.ż. Należy pamiętać, iż proces starzenia przebiega u każdego indywidualnie, inne są przewlekłe procesy chorobowe wymagające stosowania różnych leków. Brak jednolitości może dotyczyć sprawności fizycznej, psychicznej, sytuacji życiowej [1,4].

Przed rozpoczęciem farmakoterapii należy zatem przeprowadzić indywidualną ocenę każdego starszego pacjenta, nazywaną Kompleksową Oceną Geriatryczną (comprehensive geriatric assesment). Obejmuje ona: klasyczne badania podmiotowe i przedmiotowe, analizę sprawności funkcjonalnej w zakresie podstawowych i złożonych czynności życiowych, ocenę funkcji psychicznych – w kierunku potencjalnego stwierdzenia depresji i otępienia, ocenę ryzyka upadków, niedożywienia, występowania i natężenia bólu, znacznego ryzyka utraty autonomii w wyniku zmniejszenia sprawności funkcjonalnej oraz analizę sytuacji socjoekonomicznej pacjenta [3]. Wymienione postępowanie pozwala na: poznanie najważniejszych problemów zdrowotnych, środowiskowych i socjalnych pacjenta, planowanie jego terapii z ustaleniem odpowiedniej kolejności rozwiązywania problemów, z uwzględnieniem opinii pacjenta (jego opiekuna) i realnych możliwości realizacji założonych celów, kwalifikację lub dyskwalifikację do zabiegów chirurgicznych, racjonalizację i indywidualizację farmakoterapii w celu zapobiegania geriatrycznym zespołom jatrogennym, skoordynowanie leczenia farmakologicznego z terapią

pozafarmakologiczną (modyfikacja stylu życia, rodzaj aktywności fizycznej i psychicznej, zalecenia dietetyczne, postępowanie rehabilitacyjne), planowanie opieki długoterminowej, racjonalizację kosztów [5].

Problem leczenia farmakologicznego osób starszych nabiera szczególnego znaczenia ze względu na rosnącą populację tych pacjentów. W 2010 r. wynosiła ona 11%, w 2050 r. odsetek ten zwiększy się do 22%, by w 2100 r. osiągnąć 32%. Prognozy demograficzne sugerują, iż w Polsce w latach 2000-2030 wzrośnie liczba osób > 65 r.ż. o 3,9 mln. Niestety stale brakuje lekarzy geriatrów i wyspecjalizowanych placówek zapewniających opiekę medyczną dostosowaną do szczególnych potrzeb tych pacjentów. Ograniczony jest czas kontaktu lekarzy z poszczególnymi osobami. Brakuje go na edukację pacjentów. Często nie jest przeprowadzany odpowiednio dokładnie wywiad lekowy [5,6].

Dlaczego farmakoterapia osób starszych wymaga tak szczególnej uwagi i ostrożności? Wraz z wiekiem wzrasta podatność na różne choroby. Wizyty pacjentów u lekarzy są częstsze. Spożycie leków w tej grupie społecznej wynosi ok. 30% wszystkich zażywanych przez chorych leków. Ryzyko hospitalizacji z powodu powikłań polekowych jest ponad sześciokrotnie większe niż w populacji ogólnej. Osoby w wieku powyżej 65 r.ż. są nierzadko wyłączone z badań klinicznych oceniających bezpieczeństwo i skuteczność stosowania substancji leczniczych. Do problemów medycyny geriatrycznej należą również: brak typowej symptomatologii (np. bezbólowe zawały serca, nagle znaczne zaburzenia ukrwienia mięśnia sercowego i miejscowa martwica manifestujące się jako delirium lub upadek), występowanie wielkich zespołów geriatrycznych (otępienia i depresji, nieotrzymanie moczu i stolca, zaburzeń mobilności i upadków, upośledzenia wzroku i słuchu), kaskady zapisywania (ang. prescribing cascade) leków (objawy kliniczne → stosowanie leku → wystąpienie niepożądanych działań związanych z daną farmakoterapią → włączenie leku o działaniu objawowym w stosunku do powikłań związanych z przyjmowaniem pierwszego leku → pojawienie się kolejnych działań niepożądanych), mała podatność chorych na zalecenia, problemy żywieniowe, mniejsze zasoby finansowe [1,7,8].

Nie bez znaczenia są biologiczne różnice między organizmem starym a dojrzałym powodujące zmianę odpowiedzi na stosowane leczenie. W zakresie wchłaniania są one najmniejsze i obejmują: wzrost pH soku żołądkowego ze zmniejszonym jego wydzielaniem, co ogranicza wchłanianie leków o charakterze kwaśnym np. itrakonazolu, hydroksyzyny. Zwolnienie perystaltyki przewodu pokarmowego może być przyczyną zwiększonego rozpadu leku w żołądku i zmniejszenia jego wchłaniania w jelicie cienkim. Ponadto obserwuje się zmniejszenie powierzchni wchłaniania, przepływu krwi przez przewód pokarmowy, zwiększenie suchości w jamie ustnej. Wykazano upośledzenie wchłaniania leków absorbowanych za pomocą transportu czynnego, np.: witaminy B1, B6, preparatów wapnia, żelaza. Zwiększa się dostępność biologiczna leków podlegających metabolizmowi pierwszego przejścia np.: metoklopramidu, morfiny, propranololu. Upośledzone może być wchłanianie leków, zwłaszcza hydrofilnych, przez skórę, z powodu związanych ze starszym wiekiem zmian morfologicznych i biochemicznych w skórze oraz gorszego przepływu krwi przez tkanki [1,4,6,9].

Do czynników wpływających na zmianę procesu dystrybucji należą: zmniejszenie masy tkanek, beztłuszczowej masy ciała, objętości wody całkowitej, stężenia albumin,

rozrost tkanki tłuszczowej, zwiększenie stężenia kwaśnej 1-glikoproteiny. Mniejsza jest pojemność wyrzutowa serca, przepływ krwi przez tkanki i narządy mięszone (wątroba, nerki). Zwiększeniu ulega objętość dystrybucji leków lipofilnych, takich jak np.: pochodne benzodiazepiny, amiodaron, morfina. Gromadzą się one w tkance tłuszczowej, przedłuża się ich biologiczny okres półtrwania, co może sprzyjać występowaniu objawów niepożądanych. Przykładem jest poranna senność związana ze stosowaniem benzodiazepin. Pacjenci uznają ją za następstwo nieodpowiedniej ilości snu i zwiększają dawki leków nasennych. Zmniejsza się objętość dystrybucji leków hydrofilnych, m.in.: antybiotyków aminoglikozydowych, digoksyny, teofiliny, soli litu, a zwiększa - ich stężenie we krwi i ryzyko toksyczności. Obserwuje się też zmniejszenie stopnia wiązania z białkami surowicy krwi leków o odczynie kwaśnym, a przede wszystkim leków wiążących się z białkami w znacznym stopniu, np.: warfaryny, fenylbutazonu, salicylanów, pochodnych sulfonilomocznika, fenytoiny. Wzrasta stężenie wolnej, czynnej farmakologicznie frakcji leku, zwiększa się niebezpieczeństwo objawów toksycznych. Stopień wiązania z kwaśną 1-glikoproteiną leków o odczynie zasadowym, np.: propranololu, amitryptyliny, chlorpromazyny, lidokainy ulega natomiast zwiększeniu [1,4,6].

Zmiany dotyczą też etapu metabolizmu, co wiąże się ze zmniejszeniem przepływu wątrobowego (20-40%), masy wątroby (o >30% do 90 r.ż.), aktywności enzymów wątrobowych odpowiedzialnych zwłaszcza za procesy utleniania. Zmniejsza się wartość klirensu wątrobowego a zwiększa - biologicznego okresu półtrwania leków metabolizowanych całkowicie lub głównie w wątrobie podczas procesów I fazy, takich jak: barbiturany, fenylbutazon, paracetamol, teofilina, chinidyna, pochodne benzodiazepiny (diazepam, chlordiazepoksyd, flurazepam). Procesy metaboliczne II fazy (wiązanie leków lub ich metabolitów z kwasem glukuronowym, siarkowym, acetylacja) nie ulegają istotnym zmianom. Należy pamiętać, że wraz z wiekiem zmniejsza się zdolność wątroby do regeneracji uszkodzeń spowodowanych alkoholem lub wirusowym zapaleniem wątroby. U osób w podeszłym wieku częściej występują niedożywienie i choroby zaburzające czynność wątroby np. niewydolność serca, wpływające na zdolność tego narządu do metabolizowania leków [1,4,6,10].

Ryzyko niedożywienia może wiązać się ze starzeniem fizjologicznym i zmianami w regulacji: pragnienia i poboru płynów, głodu, spożywania pokarmów, gorszym kompensowaniem zawartości energetycznej pokarmów, zaburzeniami odczuwania sytości (zmianami stężenia leptyny, cholecystokininy, opóźnionym opróżnianiem żołądka), zmniejszonym wydatkowaniem energii (mniejszą aktywnością fizyczną, zwolnieniem tempa metabolizmu), osłabieniem zmysłów węchu i smaku (mniejsza przyjemność odczuwana z jedzenia). Niedożywienie może być uwarunkowane socjoekonomicznie złą sytuacją materialną, izolacją społeczną (okres żałoby). Niejednokrotnie jego przyczyną są jednak czynniki patologiczne, takie jak: choroby nowotworowe, zaburzenia psychiczne, także zły stan uzębienia, protez oraz polipragmazja [5,7]. Ostatnim etapem losów leków w organizmie jest wydalanie. U osób starszych zmniejsza się: masa nerek (z 250-270 g w wieku 40 lat do 180-200 g w wieku 80 lat), perfuzja tego narządu w następstwie miażdżycowego zwężenia światła naczyń, filtracja kłębuszkowa (0,8-1,0 ml/min/rok, bez $\uparrow$ stężenia kreatyniny w surowicy ze względu

na stopniowe zmniejszenie masy mięśni). Trzeba zdawać sobie sprawę, iż klirens kreatyniny (ml/min) obliczany na podstawie wzoru Cockrofta-Gault'a: $(140 - \text{wiek}) \times \text{masa ciała} / 72 \times \text{stężenie kreatyniny w surowicy}$, mężczyzny 40-letniego o masie ciała 72 kg, stężeniu kreatyniny 1 mg/dl wynosi 100. Podczas gdy dla 80-letniego mężczyzny o masie ciała 72 kg, stężeniu kreatyniny 1 mg/dl ma wartość 60. Zmniejszeniu ulega też: wydalanie kanalikowe, wchłanianie zwrotne, jak również zdolność nerek do zagęszczania (5% w ciągu dekady) i rozcieńczania moczu oraz regulacji pH (ograniczenie spożycia płynów powoduje mniejsze zmiany osmolarności w porównaniu z osobami młodszymi, co przy jednoczesnym zmniejszeniu wrażliwości ośrodką pragnienia zwiększa ryzyko odwodnienia). U pacjentów odwodnionych np. z udarem lub innymi zaburzeniami ruchowymi zmniejsza się wartość klirensu nerkowego. Dotyczy to zwłaszcza leków wydalanych głównie przez nerki np.: antybiotyków aminoglikozydowych, digoksyny, wankomycyny, prokainamidu, furosemidu, amilorydu, hydrochlorotiazidu, ranitydyny, pochodnych sulfonilomocznika. Upośledzone może być usuwanie z organizmu wziewnych środków znieczulających w wyniku zmniejszenia pojemności życiowej i objętości oddechowej płuc [1,4,6].

Niebezpieczeństwa terapii u osób w starszym wieku wiążą się również ze zmianami właściwości farmakodynamicznych leków. Przyczyną często obserwowanego podciśnienia ortostatycznego podczas stosowania leków hipotensyjnych są zmiany w układzie nerwowym, układzie krążenia oraz zmniejszenie wrażliwości baroreceptorów tętniczych, zwolnienie przewodzenia impulsu w układzie nerwowym (wydłużenie czasu reakcji), zwiększenie sztywności naczyń, zmniejszenie odpowiedzi na stymulację beta-adrenergiczną i zawartości wody w organizmie. U starszych pacjentów nasileniu ulega działanie leków hamujących czynność ośrodkowego układu nerwowego, osłabieniu – leków pobudzających. Większe jest ryzyko toksyczności leków cholinolitycznych, jak również niebezpieczeństwo krwawień spowodowane nasileniem działania leków hamujących krzepnięcie [1,11].

Wymienione wyżej czynniki sprzyjają występowaniu niepożądanych działań farmakoterapii. Jak wykazano 11,5-17% starszych osób cierpi z powodu powikłań polekowych, które w następstwie prowadzą do hospitalizacji [12,13]. Niebezpieczeństwo zwiększa się wraz ze stosowaniem leków o wąskim wskaźniku terapeutycznym, metabolizowanych przez izoenzymy cytochromu P450, preparatów o przedłużonym działaniu, leków o działaniu antycholinergicznym, wywołujących hipotonię ortostatyczną, zwiększających ryzyko upadków [14]. Do leków często przepisywanych osobom po 65 r.ż. należą benzodiazepiny. Ich stosowanie jest długotrwałe, rzadko są oceniane i weryfikowane wskazania. Około 10% przyjęć do szpitali stanowią pacjenci, u których wystąpiły powikłania terapii diazepamem, chlordiazepoksydem, flurazepamem, nitrazepamem, obejmujące upadki, zaburzenia funkcji poznawczych, nadmierną sedację, zaburzenia koordynacji ruchowej. Długie stosowanie benzodiazepin przez starsze osoby zwiększa nawet o 50% ryzyko złamania szyjki kości udowej. Częste jest nadużywanie i/lub uzależnienie od tych leków [15].

Starsze osoby przyjmują średnio od 4 do 7 różnych leków, w tym 2-6 produktów leczniczych przepisywanych przez lekarza oraz do 3 dostępne bez recepty. Stosowanie 2 leków wiąże się w 5,6% z ryzykiem wystąpienia niepożądanych interakcji, przy 5 lekach zwiększa się ono do 50%, by przy 8 i większej liczbie osiągnąć 100% [16,17]. Na szczególną

uwagę zasługują interakcje na etapie metabolizmu, prowadzące do zwiększonego ryzyka wystąpienia objawów toksycznych lub osłabienia skuteczności terapii. Na przykład hamowanie aktywności izoenzymów CYP2D6 (przez m.in. amiodaron, fluoksetynę, haloperidol, metoklopramid) i CYP3A4 (przez m.in. cyklosporynę, ciprofloksacynę, erytromycynę, klarytromycynę, ketokonazol, itraconazol) odpowiedzialnych za metabolizm donepezilu (leku prokognitywnego) może spowodować wystąpienie, takich niepożądanych działań jak: nudności, wymioty, bóle i zawroty głowy, kurcze mięśniowe, bradykardia, blok przedsionkowo-komorowy. Skuteczność donepezilu zmniejszają, poprzez indukcję enzymatyczną, fenobarbital, karbamazepina, metyloprednizolon, preparaty dziurawca [18].

Pomocą w racjonalnym stosowaniu leków u pacjentów geriatrycznych są różne kryteria oceniające jakość leczenia. W 1991 r. amerykańscy i kanadyjscy farmakolodzy kliniczni i geriatrzy stworzyli tzw. kryteria Beers'a (Beers Drug Criteria) tzw. kryteria potencjalnej niepoprawności leczenia osób starszych, modyfikowane w latach 1997, 2003, 2012. Opierają się one na wyróżnieniu dwóch grup leków - których stosowanie jest potencjalnie niewłaściwe u starszych osób bez względu na sytuację kliniczną – m.in. indometacyna, diazepam i których stosowanie w konkretnej sytuacji klinicznej jest potencjalnie niewłaściwe np. pseudoefedryna u chorych z nadciśnieniem [7,13,14,19]. Niemieckie Ministerstwo Zdrowia oraz Niemieckie Ministerstwo Edukacji i Badań Naukowych opracowały, na podstawie jakościowej analizy list leków potencjalnie szkodliwych przygotowanych w USA, Kanadzie, Francji, analizy publikacji światowych na temat zaleceń i problemów dotyczących leków u osób starszych (PubMed, Micromedex Drug Information Program, charakterystyki produktów leczniczych, wytyczne towarzystw naukowych, dane instytucji np. Komisji ds. Leków Niemieckiej Izby Lekarskiej), wstępną listę PRISCUS, a w wyniku konsultacji ekspertów przeprowadzonych metodą Delphy stworzono pełną listę PRISCUS obejmującą 83 substancje w 18 grupach [20]. Zostały też sformułowane ogólne orientacyjne wskazówki terapeutyczne, według których u pacjentów w wieku od 65 do 75 lat – należy zmniejszać dawki leków o 10%, od 76 do 85 lat – o 20%, a powyżej 85 lat – o 30% [1].

Optymalizacja leczenia farmakologicznego pacjentów w starszym wieku wymaga współpracy wszystkich członków zespołu terapeutycznego – lekarzy, pielęgniarek, farmaceutów ale również pacjentów oraz członków ich rodzin. Tylko wówczas będzie możliwa poprawa compliance i adherence, gdyż jak wskazują raporty amerykańskiej Agencji Food and Drug Administration (FDA) ok. 60% pacjentów ma problemy z podaniem nazw przyjmowanych leków, 30-50% osób nie przestrzega ściśle zaleceń lekarzy, a ok. 20% stosuje leki im niezapisane. Po 6 miesiącach farmakoterapii nawet połowa z nich nie stosuje zaleconego leczenia. Do działań, które niewątpliwie są pomocne w zwiększaniu bezpieczeństwa i skuteczności farmakoterapii u pacjentów geriatrycznych należą: zmniejszenie liczby leków do koniecznego minimum, odpowiedni ich dobór z uwzględnieniem przeciwwskazań i ograniczeń, niestosowanie leków o wątpliwym działaniu, rozpoczynanie terapii od mniejszych dawek i stopniowe ich zwiększanie, stosowanie łatwych i czytelnych schematów dawkowania i pisemnych zleceń, stosowanie postaci leków niesprawiających kłopotów, systematyczny przegląd terapii ze stałym monitorowaniem niepożądanych działań oraz edukacja pacjentów oraz członków ich rodzin [1,16,21].

Piśmiennictwo

1. Orzechowska-Juzwenko K.: Farmakologia kliniczna. Znaczenie w praktyce medycznej. Górnicki Wydawnictwo Medyczne, Wrocław, 2006.
2. Wieczorowska-Tobis K.: Zmiany narządowe w procesie starzenia. *Pol. Arch. Med. Wewn.*, 2008, 118 supl., 63-69.
3. Wieczorowska-Tobis K.: Ocena pacjenta starszego. *Geriatrics* 2010, 4, 247-251.
4. Korzeniowska K., Jabłecka A.: Zmiany farmakokinetyki leków u osób w wieku podeszłym. *Farm. Wsp.*, 2008, 1, 88-93.
5. Derejczyk J., Bień B., Kokoszka-Paszkot J., Szczygiał J.: Gerontologia i geriatria w Polsce na tle Europy – czy należy inwestować w ich rozwój w naszym kraju? *Geront. Pol.*, 2008, 16, 149-159.
6. Jansen P.A.F., Brouwers J.R.B.: Clinical pharmacology in old persons. *Scientifica* 2012, 1-17.
7. Wieczorowska-Tobis K., Rajska-Neumann A., Grzeskowiak E.: Metody unikania jatropatogenii na przykładzie leków stosowanych w chorobach układu sercowo-naczyniowego. *Geriatrics* 2009, 3, 92-96.
8. Orzechowska-Juzwenko K.: Kliniczne badania leków u osób w starszym wieku. *Pol. Merk. Lek.*, 2011, XXX, 41-44.
9. Szalek E., Smuszkiewicz P., Grześkowiak E.: Zmiany farmakokinetyki leków stosowanych w anestezjologii u osób starszych. *Anestez. Ratow.*, 2008, 2, 185-190.
10. McLacklan A.J., Pont L.G.: Drug metabolism in older people – a key consideration in achieving optimal outcomes with medicine. *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.*, 2012, 67A, 175-180.
11. Trifiro G., Spina E.: Age-related changes in pharmacodynamics: focus on drug sacting on central nervous and cardiovascular systems. *Curr. Drug Metab.*, 2011, 12, 611-620.
12. O'Connor M.N., Gallagher P., Byrne S., O'Mahony D.: Adverse drug reactions in older patients during hospitalization: are they predictable? *Age Ageing* 2012, 41, 771-776.
13. Kosińska K., Brandys J.: Leki potencjalnie niewłaściwe dla pacjentów geriatrycznych. *Przegl. Lek.*, 2007, 64, 19-23.
14. Wieczorowska-Tobis K.: Hospitalizacja osób starszych jako efekt działań niepożądanych stosowanych leków. *Geriatrics* 2011, 5, 122-125.
15. Sobów T.: Benzodiazepiny u pacjentów w podeszłym wieku. *Medycyna Wieku Podeszłego* 2012, 2, 1-6.
16. Życzkowska J.: Dlaczego lekarz rodzinny powinien uczyć się geriatrici. *Przew. Lek.*, 2006, 10, 42-47.
17. Jasińska M., Kurczewska U., Orszulak-Michalak D.: Zjawisko non-adherence w procesie opieki farmaceutycznej. *Farm. Pol.*, 2009, 65, 765-771.
18. Woron J., Siwek M.: Interakcje leków prokognitywnych i nootropowych. *Medycyna Praktyczna Psychiatria*, 2011, 1.

19. The American Geriatrics Society 2012 Beers Criteria Update Expert Panel: American Geriatrics Society Updated Beers Criteria for potentially inappropriate medication use in older adults. *JAGS*, 2012, 1-16.
20. Machalski P., Koziarska-Rościszewska M.: Zasady bezpiecznej farmakoterapii osób w starszym wieku – lista Priscus. *Med. Rodzinna*, 2013, 3, 106-111.
21. Jasińska M., Kurczewska U., Orszulak-Michalak D.: Zjawisko non-adherence w procesie opieki farmaceutycznej. *Farm. Pol.*, 2009, 65, 765-771.

Usługi farmaceutyczne świadczone przez apteki w Anglii

Usługi farmaceutyczne świadczone przez apteki w Anglii (usługi kontraktowane pomiędzy National Health Service England a apteką) dzielą się na:

- usługi podstawowe (ang. essential services)
- usługi zaawansowane (ang. advanced services)
- usługi świadczone lokalnie (ang. local services/enhanced services).

Właściciele aptek na terenie Anglii są zobowiązani do świadczenia podstawowych usług farmaceutycznych, natomiast mogą oni także świadczyć wszystkie, lub niektóre z usług zaawansowanych i/lub usług lokalnych. [1,2].

Podstawowe usługi farmaceutyczne.

Do podstawowych usług farmaceutycznych zaliczane są: dyspensowanie (ang. dispensing), dyspensowanie powtarzalne (ang. repeat dispensing), przyjmowanie przez aptekę niepotrzebnych leków (ang. disposal of unwanted medicines), promowanie postaw prozdrowotnych (ang. promotion of healthy lifestyles[public health]), kierowanie pacjentów do innych placówek służby zdrowia (ang. signposting patients to other health-care providers), promowanie samodzielnych postaw pacjenta (ang. support for self-care) oraz ang. clinical governance. [1,2]

Termin dyspensowanie odnosi się do wydawania leków oraz wyrobów medycznych zaordynowanych na receptę lekarskiej. Dyspensowanie obejmuje m.in. takie elementy jak: opatrzenie leku indywidualną etykietą, (etykieta zawiera takie informacje jak: dane osobowe pacjenta, data wydania leku, dane apteki, nazwa leku [międzynarodowa lub międzynarodowa i handlowa], instrukcje dotyczące dawkowania powtórzone z recepty, ilość leku w opakowaniu, jego moc oraz dodatkowe informacje dotyczące przechowywania leku i bezpieczeństwa jego stosowania), sprawdzenie recepty pod względem klinicznym (np. identyfikacja interakcji), sprawdzenie poprawności leków przygotowanych do wydania (ang. accuracy check), wydanie leków pacjentowi, które obejmuje także udzielenie dodatkowych informacji i często jest okazją do zaoferowania innych usług farmaceutycznych.[2,3]

Dyspensowanie powtarzalne jest modelem regularnego dyspensowania leków dla pacjentów chorych przewlekle, których stan oceniany jest jako stabilny. W tym przypadku lekarz wystawia receptę główną (ang. repeat prescription) oraz pewną ilość recept powtórzonych (ang. batch prescription), które zawierają pozycje powtórzone z recepty głównej. Recepty powtórzone mogą być realizowane w regularnych odstępach

czasu (np. co miesiąc) w okresie do 12 miesięcy od daty wystawienia recepty głównej. Recepta główna zostaje przekazana przez pacjenta do apteki jego wyboru i tylko w tej aptece może ona być realizowana. Natomiast recepty powtórzone mogą pozostać u pacjenta, lub być przechowywane w aptece razem z receptą główną. Lekarz nie określa odstępów czasu pomiędzy realizacjami poszczególnych recept powtórzonych, co jest szczególnie istotne w przypadkach, gdy pacjent zgłasza zapotrzebowanie na swoje leki awansem (np. przed podróżą), lub gdy dawkowanie leków odbywa się w razie potrzeby (ang. when required). W momencie realizacji recepty powtórzonej obowiązkiem farmaceuty jest ocena stopnia stosowania się pacjenta do zaleceń terapeutycznych, a także wywiad mający na celu zidentyfikowanie czynników wpływających na przebieg farmakoterapii (np. mający miejsce w ostatnim czasie pobyt pacjenta w szpitalu, który wiąże się ze zmianami w dotychczasowej ordynacji leków). Wszystkie istotne obserwacje dotyczące farmakoterapii zlecanej za pomocą tego modelu dyspensowania farmaceuta realizujący receptę przekazuje lekarzowi, który wystawił receptę (warunkiem realizacji tego typu recept jest zgoda pacjenta na przepływ informacji dotyczących przebiegu jego farmakoterapii pomiędzy farmaceutą, a lekarzem). Powyższy model można zastosować u pacjentów ze schorzeniami wymagającymi terapii pojedynczym lekiem (np. w niedoczynności tarczycy), stabilnych pacjentów cierpiących na choroby wymagające terapii wielolekowej (np. nadciśnienie, cukrzyca, astma), pacjentów cierpiących na choroby sezonowe (np. alergie sezonowe). Model dyspensowania powtarzalnego nie może być stosowany u pacjentów, których stan określa się jako niestabilny, w przypadkach zaostrzonych oraz u pacjentów rozpoczynających terapię. Lekami wyłączonym z tego modelu realizacji recept są m.in. leki zawierające substancje odurzające i leki z grupy benzodiazepin (ang. controlled drugs). Jako korzyści wynikające z użycia modelu powtarzalnego dyspensowania wymienia się: zmniejszenie obciążenia pracą praktyk lekarskich, ułatwienie pacjentom dostępu do leków (podczas realizacji recept powtórzonych istnieje konieczność odwiedzenia tylko jednej lokalizacji, którą jest apteka), a także w skali całego systemu zmniejszenie kolejek do lekarzy oraz redukcja marnowania leków.[2,4]

Przyjmowanie przez aptekę niepotrzebnych leków jest usługą, która redukuje niebezpieczeństwo niewłaściwego użycia niepotrzebnych (w tym przeterminowanych) leków, które znajdują się w posiadaniu pacjenta, a także pozwala chronić środowisko naturalne i umożliwia ocenę stopnia marnowania leków, spośród których część stanowią leki refundowane.[2,5]

Promowanie postaw prozdrowotnych przyjmuje często formę okazjonalnych porad udzielanych przez farmaceutę pacjentowi, który realizuje receptę w aptece. Porady mogą obejmować np. działania mające na celu rzucenie palenia, zwiększenie aktywności fizycznej, promowanie prawidłowych nawyków żywieniowych. Ponadto każda apteka musi w ciągu roku wziąć udział w co najmniej sześciu kampaniach prozdrowotnych organizowanych przez NHS England (np. kampania promująca szczepienia przeciw grypie, kampania na rzecz zerwania z nałogiem nikotynowym).[2,6]

W wielu przypadkach farmaceuta dokonuje oceny sytuacji danego pacjenta i następnie kieruje go do innych placówek służby zdrowia. Ta usługa (ang. signposting) obejmuje również wskazywanie pacjentowi takich instytucji jak grupy wsparcia dla osób borykających się z danym problemem (np. organizacje zrzeszające osoby cierpiących na

chorobę nowotworową). W tej usłudze niezwykle istotne jest, aby apteka posiadała aktualne informacje obejmujące lokalne środowisko.[2,7]

Promowanie samodzielnych postaw pacjenta polega na udzielaniu porad i wsparcia mających na celu maksymalizację korzyści uzyskiwanych poprzez dbanie przez pacjenta o zdrowie swoje i swoich bliskich. Ten proces ukierunkowany jest na prewencję i właściwe postępowanie w schorzeniach mających tendencję do samowyleczenia. Ważnym jego elementem jest także promowanie właściwych postaw u osób chorych przewlekłe (np. edukacja dotycząca właściwego sposobu monitorowania stężenia glukozy we krwi u osób chorych na cukrzycę).[2,8]

Apteka, która ma podpisany kontrakt z NHS England zobowiązana jest do ciągłej i dynamicznej poprawy jakości świadczonych usług oraz maksymalizacji bezpieczeństwa pacjenta (ang. clinical governance). Clinical governance jest systemem obejmującym całą służbę zdrowia, natomiast do jego elementów w aptecę zaliczamy m.in.....:

- ustanowienie, przestrzeganie i weryfikacja procedur opisujących czynności wykonywane w aptece (ang. Standard Operating Procedures)
- raportowanie błędów popełnianych m.in. podczas procesu dyspensowania
- przeprowadzanie ankiet satysfakcji pacjentów
- ustanowienie polityki zarządzania skargami i wnioskami pacjentów
- monitorowanie komunikatów dotyczących bezpieczeństwa leków (np.. dotyczących wycofania leków z obrotu)
- ustanowienie protokołów dotyczących czystości miejsca pracy oraz polityki zapobiegania rozprzestrzeniania się infekcji. [2,8]

Zaawansowane usługi farmaceutyczne.

Zaawansowane usługi farmaceutyczne mogą być świadczone przez apteki po spełnieniu odpowiednich wymogów potwierdzonych w procesie akredytacyjnym.

Zaawansowane usługi farmaceutyczne kontraktowane przez NHS England to:

- Medicine Use Review (MUR – przegląd stosowanych leków)
 - New Medicine Service (NMS – wsparcie pacjenta przy włączaniu nowych leków)
 - Appliance Use Review (AUR – przegląd stosowanych wyrobów medycznych)
 - Stoma Appliance Customistaion (SAC – wsparcie pacjentów stomijnych).
- [2,9]

Pierwszą z wprowadzonych zaawansowanych usług farmaceutycznych był MUR. W tej usłudze farmaceuta, który przeszedł proces akredytacji, przeprowadza w warunkach zapewniających dyskrecję wywiad z pacjentem, mający na celu zwiększenie przestrzegania zaleceń terapeutycznych i zidentyfikowanie problemów związanych z przyjmowaniem leków.

MUR jest dedykowany pacjentom stosującym terapię wielolekową, aczkolwiek w pewnych sytuacjach może być przeprowadzony u pacjentów stosujących tylko jeden lek. Roczny limit przeprowadzanych MUR dla pojedynczej apteki wynosi 400, przy czym co najmniej 50% z MUR musi być przeprowadzone u pacjentów należących do

specjalnych grup wyznaczonych przez NHS. Grupy te (ang. National Target Groups) to:

- pacjenci zażywający NLPZ, diuretyki, leki przeciwzakrzepowe, leki przeciwplytkowe
- pacjenci bezpośrednio po zakończonej hospitalizacji
- pacjenci stosujący farmakoterapię w przebiegu astmy i POChP.

W przypadku zidentyfikowania znaczących problemów farmaceuta kontaktuje się z lekarzem zlecającym farmakoterapię pacjenta sygnalizując problematyczne kwestie i sugerując ewentualne rozwiązania.

Za przeprowadzenie każdego MUR apteka otrzymuje ze strony NHS wynagrodzenie, które w 2014 roku wynosiło 28£.[2,10,11,12]

New Medicine Service (NMS) jest usługą skierowaną do pacjentów, którym po raz pierwszy zostały przepisane leki w terapii nadciśnienia, cukrzycy typu 2, POChP, astmy, leki przeciwplytkowe lub leki przeciwzakrzepowe. W usłudze tej farmaceuta po zidentyfikowaniu takiego pacjenta udziela wyczerpujących informacji o nowym leku (krok 1). Po okresie 7-14 dni farmaceuta kontaktuje się z pacjentem (zazwyczaj jest to kontakt telefoniczny) i przeprowadza krótką rozmowę odnośnie przebiegu terapii nowym lekiem (krok 2). Po upływie kolejnych 14-21 dni farmaceuta ponownie kontaktuje się z pacjentem i ocenia przebieg dotychczasowej terapii nowym lekiem (krok 3).

New Medicine Service skutkuje:

- rzadszym zaniechaniem podejmowanej farmakoterapii
- zwiększeniem przestrzegania zaleceń terapeutycznych
- zmniejszeniem marnowania leków
- częstszym zgłaszaniem podejrzeń działań niepożądanych leków.[2,13,14]

Usługi farmaceutyczne świadczone lokalnie (ang. Local services/enhanced services) mogą być kontraktowane na wiele różnych sposobów a ich głównym celem jest odpowiedź na problemy zdrowotne danej społeczności lokalnej.

Przykłady usług świadczonych lokalnie:

- nadzorowana konsumpcja leków (np. substytucyjna terapia metadonem u osób uzależnionych od opioidów)
- wymiana igieł u osób przyjmujących narkotyki drogą dożylną
- szczepienia przeciw grypie
- wspieranie osób pragnących rzucić palenie
- edukacja dotycząca współżycia płciowego. [2,15,16]

Piśmiennictwo:

1. The National Health Service (Pharmaceutical and Local Pharmaceutical Services) Regulations 2013. <http://www.legislation.gov.uk/uksi/2013/349/contents/made> (stan na 26.06.2014)
2. NHS Community Pharmacy services – a summary. <http://psnc.org.uk/contract-it/the-pharmacy-contract/> (stan na 26.06.2014)
3. NHS Community Pharmacy Contractual Framework Essential Service – Dispensing. <http://psnc.org.uk/services-commissioning/essential-services/essential-service-dispensing-of-medicines/> (stan na 26.06.2014)
4. NHS Community Pharmacy Contractual Framework Essential Service – Repeat Dispensing. <http://psnc.org.uk/services-commissioning/essential-services/repeat-dispensing/> (stan na 26.06.2014)
5. NHS Community Pharmacy Contractual Framework Essential Service – Disposal of unwanted medicines. <http://psnc.org.uk/services-commissioning/essential-services/disposal-of-unwanted-medicines/> (stan na 26.06.2014)
6. NHS Community Pharmacy Contractual Framework Essential Service – Promotion of healthy lifestyles (Public Health). <http://psnc.org.uk/services-commissioning/essential-services/public-health/> (stan na 26.06.2014)
7. NHS Community Pharmacy Contractual Framework Essential Service – Signposting. <http://psnc.org.uk/services-commissioning/essential-services/signposting/> (stan na 26.06.2014)
8. Clinical governance requirements for community pharmacy. <http://psnc.org.uk/contract-it/essential-service-clinical-governance/> (stan na 26.06.2014)
9. Pharmaceutical Services (Advanced and Enhanced Services) (England) Directions 2013. <https://www.gov.uk/government/publications/pharmaceutical-services-advanced-and-enhanced-services-england-directions-2013> (stan na 26.06.2014)
10. Medicines Use Review and Prescription Intervention service. <http://psnc.org.uk/services-commissioning/advanced-services/murs/> (stan na 26.06.2014)
11. Guidance on the Medicine Use Review service. <http://psnc.org.uk/services-commissioning/advanced-services/murs/> (stan na 26.06.2014)
12. The June 2014 Electronic Drug Tariff. http://www.ppa.org.uk/ppa/edt_intro.htm (stan na 26.06.2014)
13. Service specification – New Medicine Service(NMS). <http://psnc.org.uk/services-commissioning/advanced-services/nms/> (stan na 26.06.2014)
14. New Medicine Service guidance. <http://psnc.org.uk/services-commissioning/advanced-services/nms/> (stan na 26.06.2014)
15. Pharmacy Enhanced Services Q&A. <http://psnc.org.uk/services-commissioning/locally-commissioned-services/> (stan na 26.06.2014)
16. Services Database. <http://psnc.org.uk/services-commissioning/services-database/> (stan na 26.06.2014)

SPIS TREŚCI

1.	<i>Halina Grajeta</i> Dieta wegetariańska – korzyści i zagrożenia dla zdrowia	9
2.	<i>Zbigniew Madurowicz</i> Od etykiety aptecznej do ulotki jako nośników informacji o leku	19
6.	<i>Marek Ziętek</i> Leczenie farmakologiczne agresywnego zapalenia przyzębia	35
4.	<i>Adam Matkowski</i> Genetycznie modyfikowane rośliny jako źródło żywności i leków.	39
5.	<i>Bożena Karolewicz</i> Możliwości rozwoju stałych doustnych postaci leku o modyfikowanym uwalnianiu	57
6.	<i>Anna Wiela-Hojeńska</i> Indywidualizacja farmakoterapii u osób starszych	73
7.	<i>Paweł Małecki</i> Usługi farmaceutyczne świadczone przez apteki w Anglii	81