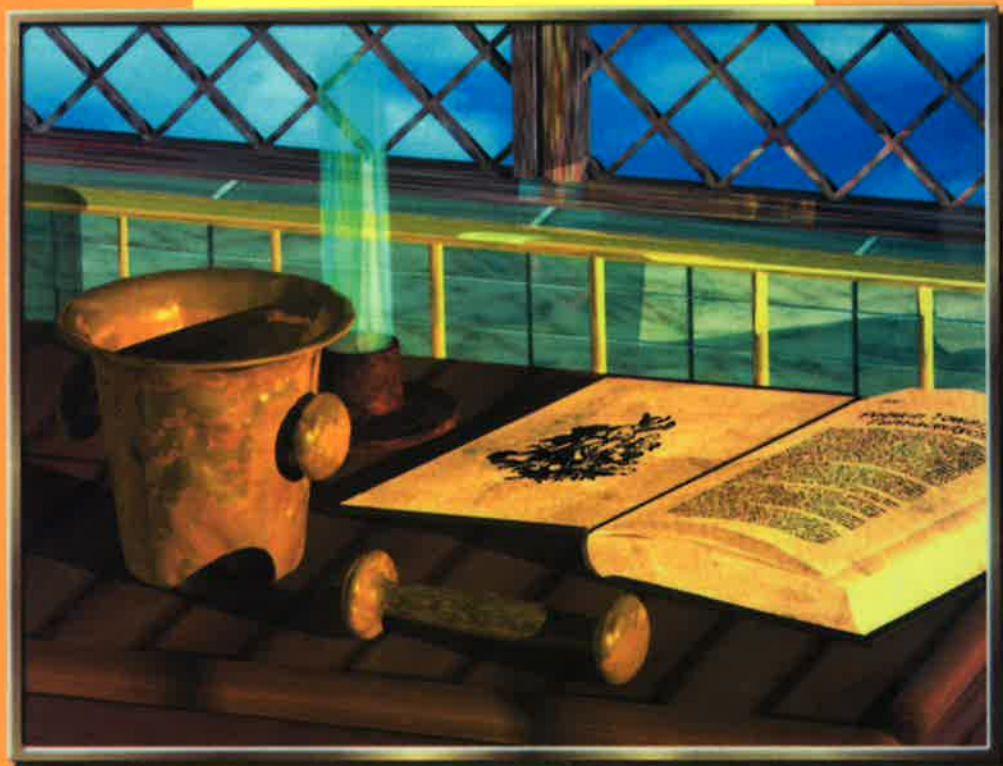


Roczniki Naukowe

Wrocławskiego Oddziału PTFarm



☛ Zeszyt nr 4 ☛

**Polskie Towarzystwo Farmaceutyczne
Oddział Wrocławski**

Roczniki Naukowe Wrocławskiego Oddziału PTFarm

NR 4

Wrocław 1999

Nakładem Wrocławskiego Oddziału Polskiego Towarzystwa Farmaceutycznego

Redakcja

Prof. dr hab. Aleksander A. Kubis
dr Jan Meler

© Copyright by PTFarm. Oddział Wrocławski

ISBN 83-88156-15-2

Nakład: 800 egz. + 50 szt.

Wydawca

„ERECHTEJON”

Druk

Drukarnia „Argi” 53-126 Wrocław, ul. Wiśniowa 83/87

Rocznik poświęcamy pamięci
Profesora Zenona Olszewskiego

Wrocławski Oddział
Polskiego Towarzystwa Farmaceutycznego

Wspomnienie o Profesorze Zenonie Olszewskim

11 lipca 1998 r. środowisko farmaceutyczne ze smutkiem przyjęło wiadomość o śmierci nestora Dolnośląskiej Farmacji – prof. dra Zenona Olszewskiego.

Profesora Zenona Olszewskiego pamiętamy jako człowieka o silnej osobowości, pełnego energii, zapału, aktywnego w działalności naukowej, zawodowej i społecznej. Z Katedrą Farmacji Stosowanej nie rozstał się prawie do końca. Zawsze życzliwy, gotowy do pomocy innym, interesował się osiągnięciami swych uczniów, ich problemami, służył im radą, pomocą i doświadczeniem. Takim pamięta Go również środowisko farmaceutyczne Dolnego Śląska.

Profesor był bardzo związany ze środowiskiem farmaceutycznym. Jego obecność wśród nas była po prostu oczywista. Czas jednak jest nieubłagany. Profesor odszedł niespodziewanie. Jego odejście stało się dla nas tym trudniejsze, że zawsze był On pełen humoru i uśmiechu. Chętnie wracał do przeszłości. Jego wspomnienia, jakże barwne i żywe, wprowadzały nas w okres międzywojenny i wojenny, a w szczególności w lata odradzającej się farmacji na Dolnym Śląsku. Dziś, kiedy Profesora nie ma wśród nas trudno się z tą rzeczywistością pogodzić.

Dowodem, że Jego odejście poruszyło całą społeczność farmaceutyczną naszego regionu, były ogromne rzesze farmaceutów towarzyszące Mu w Ostatniej Drodze. W obecności rodziny, przyjaciół, uczniów, władz uczelni i samorządu aptekarskiego, spoczął w rodzinnym grobowcu na cmentarzu św. Wawrzyńca przy ulicy Bujwida we Wrocławiu. Tu jakże często spotkać można migocące płomyki pamięci.

Profesor Zenon Olszewski urodził się 7 lutego 1908 r. w Olszewie Starym na Podlasiu. Do gimnazjum uczęszczał w Ostrołęce, gdzie w 1929 r. uzyskał świadectwo dojrzałości. Po odbyciu służby wojskowej ukończył w 1935 r. Szkołę Podchorążych Sanitarnych jako podporucznik, a studiując równolegle na Uniwersytecie Warszawskim uzyskał w tym samym roku tytuł magistra farmacji.

W czasie drugiej wojny światowej służył w 402 Transportowej Kolumnie Sanitarnej przy Szpitalu Frontowym. W czasie okupacji mieszkał w Łodzi i w Warszawie, gdzie pra-



Prof. dr Zenon Olszewski 1908–1998

cował w aptekach szpitalnych oraz w Polskim Czerwonym Krzyżu. Działał równocześnie w Armii Krajowej oraz brał udział w służbie sanitarnej podczas Powstania Warszawskiego.

W 1945 r. przybył z grupą operacyjną PCK do Wrocławia. Zaangażował się w organizację wojskowej i cywilnej służby zdrowia. Od 1946 r. włączył się aktywnie do organizacji Dolnośląskiej Farmacji. Brał udział w organizacji Okręgowej Izby Farmaceutycznej oraz Oddziału Farmaceutycznego Uniwersytetu i Politechniki Wrocławskiej. W tym czasie rozpoczął pracę naukową w Zakładzie Farmacji Stosowanej, obejmując równocześnie opiekę nad odbudową gmachu Wydziału Farmaceutycznego. Szczególnie dużo energii poświęcił organizacji Zakładu, a następnie Katedry Farmacji Stosowanej.

Z Katedrą Farmacji Stosowanej był związany przez całe życie. Tu przebiegał Jego rozwój naukowy, począwszy od stanowiska starszego asystenta w 1946 r. W lutym 1950 r. został mianowany adiunktem, a w maju objął kierownictwo tej Katedry. Na podstawie dysertacji doktorskiej pt. „*Folium Juglandis regiae* L. jako surowiec garbnikowy i preparaty z niego otrzymywane” uzyskał w 1952 r. stopień doktora nauk farmaceutycznych. W grudniu 1954 r. otrzymał nominację na zastępcę profesora i kierownika Katedry, a w 1956 r. otrzymał tytuł i etat docenta. Dzięki stałemu rozwojowi naukowemu otrzymał w 1965 r. nominację na profesora nadzwyczajnego, a w 1976 r. został mianowany profesorem zwyczajnym.

W początkowym okresie głównym kierunkiem zainteresowań naukowych Profesora były badania nad technologią przetwarzania surowców roślinnych, badania nad preparatami galenowymi, trwałością leków itp. Wraz z rozwojem biofarmacji prowadził badania nad zależnością procesu technologicznego a dostępnością farmaceutyczną substancji leczniczej z różnych postaci leku. Duża część opublikowanych prac zawiera wyniki badań nad zanieczyszczeniami mikrobiologicznymi leków oraz skażeniem surowców roślinnych preparatami ochrony roślin.

Te osiągnięcia uzyskał prof. Olszewski dzięki swojej aktywnej pracy naukowej i dydaktycznej. Jego dorobek stanowi około 125 prac naukowych, szereg patentów, kilka opracowań dla przemysłu farmaceutycznego oraz liczne opracowania dotyczące organizacji studiów. Był promotorem około 150 prac magisterskich.

Profesor Olszewski z ogromnym zaangażowaniem wychowywał młodą kadrę naukową. Był promotorem 6 doktoratów i opiekunem 2 przewodów habilitacyjnych. Powierzano Mu liczne recenzje prac doktorskich i habilitacyjnych oraz recenzje całokształtu dorobku naukowego na tytuł profesora.

Brał aktywny udział w życiu Wydziału Farmaceutycznego, poświęcając swój czas również sprawom organizacyjnym. W latach 1953–1954 i 1956–1958 pełnił funkcję prodziekana Wydziału Farmaceutycznego, a w latach 1970–1978 dyrektora Instytutu Biologiczno-Farmaceutycznego. Był inicjatorem utworzenia Samodzielnej Pracowni Organizacji Służby Farmaceutycznej oraz Zespołu ds. Muzeum Farmacji, które przejęło wcześniej gromadzone zbiory. Rozpoczął starania o utworzenie Muzeum Farmacji przy ul. Kurzy Targ we Wrocławiu.

Pełnił także liczne funkcje ogólnouczelniane i poza uczelnią. Był między innymi przewodniczącym Senackiej Komisji ds. młodzieży, członkiem Komisji ds. kapitałnych remontów, delegatem Wydziału do Senatu AM. W latach 1974–1980 był członkiem Rady Naukowej przy Ministrze Zdrowia i Opieki Społecznej, a z ramienia Centralnej Komisji Kwalifikacyjnej członkiem zespołu wizytacyjnego kontrolującego działalność komisji kwalifikacyjnej dla pomocniczych pracowników szkół wyższych. Ponadto był członkiem Komisji Farmakopei Polskiej, członkiem Rady Naukowej Instytutu Przemysłu Zielarskiego w Poznaniu oraz członkiem Komisji Redakcyjnej Farmacji Polskiej.

Aktywnie uczestniczył w procesach przemian organizacyjnych i prawnych polskiej farmacji po roku 1990. Był jednym z inicjatorów reaktywacji samorządu aptekarskiego. Brał udział w prywatyzacji aptek PZF „Cefarm” we Wrocławiu jako przedstawiciel Stowarzyszenia Byłych Właścicieli Aptek i Wytwórni Farmaceutycznych.

Osobny rozdział w działalności Profesora stanowiło kształcenie podyplomowe dla farmaceutów z terenu Dolnego Śląska i woj. opolskiego. Stworzył je od podstaw, organizując wiele kursów i sprawując nad nimi kierownictwo naukowe. Przewodniczył w komisjach egzaminacyjnych z zakresu specjalizacji aptecznej.

W latach 1953–1958 brał udział w organizowaniu średniego szkolnictwa farmaceutycznego we Wrocławiu, gdzie przez kilka lat wykładał farmację stosowaną. Dla uczniów techników farmaceutycznych napisał podręcznik, który był kilkakrotnie wznawiany.

Profesor współpracował również z zagranicznymi ośrodkami naukowymi. W 1956 r. efektem współpracy z Wydziałem Farmaceutycznym w Brnie była wymiana referatów naukowych. W 1957 r. Profesor odbył staż naukowy na Wydziale Farmaceutycznym w Paryżu, a w 1959 r. szkolenie naukowe w Instytucie Farmacji Przemysłowej w Montpellier we Francji. W tym czasie odbył również staże naukowe w Zakładach Farmaceutycznych „Specia”, „ANA” oraz Fevrier Decroisy Champion w Paryżu.

Profesor Zenon Olszewski był także zaangażowany w działalność Polskiego Towarzystwa Farmaceutycznego. Już w pierwszej i drugiej kadencji Wrocławskiego Zarządu Oddziału Towarzystwa, w latach 1948–1952 był członkiem Komisji Rewizyjnej, a następnie w latach 1954–1983 był kilkakrotnie przewodniczącym Zarządu Oddziału i członkiem Zarządu Głównego oraz przez kilka kadencji członkiem Zarządu Oddziału. W ramach działalności w Polskim Towarzystwie Farmaceutycznym, Profesor zajmował się organizacją VI Naukowego Zjazdu PTFarm w 1962 r. W 1966 r. był organizatorem naukowym Sympozjum Aptek Szpitalnych w Katowicach, a w 1969 r. organizatorem sympozjum naukowego pt. „Analiza biochemiczna i fizjologiczna w ośrodkach farmaceutycznych”. W 1977 r., z okazji 25-lecia Oddziału zorganizował uroczystą sesję naukową.

Za swą aktywną działalność na rzecz Polskiego Towarzystwa Farmaceutycznego, zawodu farmaceutycznego oraz bogatej działalności naukowej, prof. Zenon Olszewski został w 1979 r. odznaczony Medalem im. I. Łukasiewicza, a w 1983 r. przyznano mu godność Członka Honorowego Polskiego Towarzystwa Farmaceutycznego.

Włączając się w nurt życia społecznego na Dolnym Śląsku, został członkiem Towarzy-

stwa Miłośników Wrocławia od chwili jego powstania. W latach 1971–1974 był prezesem tego Towarzystwa, a następnie członkiem jego zarządu i członkiem prezydium. Pełnił przez kilka kadencji funkcję prezesa Sekcji Pionierów Wrocławskich. W uznaniu zasług dla tej pracy społecznej przyznano Mu w 1983 r. godność członka honorowego Towarzystwa Miłośników Wrocławia.

Aktywnie pracował w Dolnośląskim Towarzystwie Społeczno-Kulturalnym, a od 1971 r. był także członkiem Rady Stowarzyszeń Regionalnych przy Ministrze Kultury i Sztuki.

Za swoją działalność naukową i społeczną otrzymał Krzyż Kawalerski Orderu Odrodzenia Polski, Krzyż Oficerski Orderu Odrodzenia Polski, Krzyż Komandorski Orderu Odrodzenia Polski, Krzyż Armii Krajowej oraz medal „Polska swemu Obrońcy”, a także odznakę Weterana Walk o Niepodległość, odznakę PCK „Kryształowe Serce”, brązowy i srebrny medal „Za zasługi dla obronności kraju”, medal „Zwycięstwa i Wolności”, tytuł honorowy „Zasłużony Nauczyciel PRL” oraz liczne odznaki regionalne, resortowe i uczelniane. Wśród nich warto wymienić honorową złotą i brylantową Odznakę PCK pierwszego stopnia.

prof. dr hab. Aleksander A. Kubis

Uroczystość jubileuszowa w półwiecze działalności Polskiego Towarzystwa Farmaceutycznego na Dolnym Śląsku

Wrocławski Oddział Polskiego Towarzystwa Farmaceutycznego – pół wieku doświadczeń, zmagania z rzeczywistością i sukcesów. Czym jest pięćdziesiąt lat w porównaniu z tysiącletnim trwaniem Państwa, czy z trzecim milenium nauki Hipokratesa z Kos. A jednak chcemy świętować tę okrągłą rocznicę. Chociażby ku pokrzepieniu serc, by odnowić sens naszej pracy, służby choremu. Uroczystość zgromadziła wielu, znanych i tych mniej znanych, przemawiających i tych, którzy słuchają. Ważne, że wielu – to świadczy o żywotności naszego Oddziału.

Profesor Witold Wieniawski poruszył temat paradygmatu, wzoru do jakiego dąży współczesna medycyna, a wraz z nią farmacja. Nowe spojrzenie na terapię prowokuje intensyfikację roli aptekarza jako profesjonalnego doradcy w zakresie stosowania leków i innych środków ochrony zdrowia. Rozwijają się systemy opieki farmaceutycznej w wysoko cywilizowanych krajach. My wszyscy bierzemy udział w ochronie zdrowia i poprawie jakości życia pacjentów. Bierze w niej udział aptekarz, uczestniczy w tych działaniach także farmaceuta syntetyzujący nowy lek czy nadający mu korzystną postać. Formacja kadr profesjonalnych również jest działaniem na korzyść pacjenta. Zmieniają się potrzeby społeczne, zmieniają się oczekiwania wobec farmaceuty. Dlatego zmieniają się również sposoby działania farmaceuty i zakres jego kompetencji. Aptekarz, niezależnie od miejsca zatrudnienia musi podnosić swoje kwalifikacje zawodowe.

Polskie Towarzystwo Farmaceutyczne odpowiada tej potrzebie permanentnego szkolenia kadr. Oddział Wrocławski za podstawę swojego działania, zwłaszcza w ostatnich latach, uznał szeroko rozumianą działalność informacyjną. Wykłady z udziałem gości zagranicznych stały się istotną częścią działalności Towarzystwa w regionie dolnośląskim, a aptekarze mogą na bieżąco śledzić rozwój nauk farmaceutycznych na świecie. Naukowy profil aktywności Towarzystwa podkreślił wykład specjalny prof. Zdzisława Machonia na temat leków stosowanych w chorobie Alzheimera.

W wykładzie jubileuszowym prof. Aleksander Kubis przedstawił zarys historii naszego Oddziału, uwzględniając półwiecze działalności społeczno-dydaktycznej, wkład członków w zapoczątkowanie reprivatyzacji aptek w regionie oraz bardziej spektakularne działania, jak IV Naukowa Konferencja Farmacji Klinicznej czy XIV Krajowy Zjazd Polskiego To-

warzystwa Farmaceutycznego. Uroczystość pięćdziesięciolecia została uświetniona przez obecność nestorów wrocławskiej farmacji. Magister Adam Białobłocki przypomniął zgromadzonym początki działalności naszego Oddziału. Przypomniął pracę od podstaw. Pracę w nowej, „repatriowanej” rzeczywistości. W czasie, który był często głuchy na wołanie o rozsądek, o mądrość. Towarzystwo zaznaczyło się głęboko w zbiorowej świadomości farmaceutów Dolnego Śląska stając się trwałym elementem krajobrazu naukowego tej ziemi.

Działalność Towarzystwa docenił w krótkich lecz jakże znamienitych słowach prezes NRA Roman Hechmann, dziękując za działania na rzecz zawodu farmaceutycznego.

W trakcie uroczystości, prowadzonej przez prof. Janusza Plutę, wręczono plakietki pamiątkowe zasłużonym członkom Towarzystwa. Spotkanie towarzyskie dało możliwość poznania nowych, ciekawych ludzi i spojrzenia na półwiecze historii regionu przez pryzmat doświadczeń zawodowych pokoleń farmaceutów. Obecność przedstawicieli władz administracyjnych, terytorialnych i uczelnianych zapewne dobrze wróży naszemu środowisku zawodowemu i utwierdza w sposobie formacji młodych kadr farmaceutycznych. Nie ulega jednak wątpliwości, że wspomnienie tego co było, powinno raczej być impulsem do stwarzania nowej rzeczywistości, co podkreślił w swoim telegramie gratulacyjnym prof. Zenon Olszewski.

Ciekawym dokumentem, przedstawiającym całokształt pracy Towarzystwa w naszym regionie jest pamiętnik pięćdziesięciolecia. Zawiera sylwetki znanych i cenionych działaczy środowiska farmaceutycznego, opis aktywności naszego Oddziału na przestrzeni półwiecza i skład osobowy Wrocławskiego Oddziału Polskiego Towarzystwa Farmaceutycznego. Wszyscy członkowie Oddziału otrzymali to wydawnictwo oraz pamiątkowy znaczek.

Obchody jubileuszu pięćdziesięciolecia stały się możliwe dzięki wysiłkom Komitetu Organizacyjnego, w skład którego weszli: dr Olaf Gubrynowicz, prof. dr hab. Aleksander A. Kubis, dr Jan Meler, dr hab. Janusz Pluta, dr Maria Szcześniak. Podziękowania należą się sponsorom, którzy chętnie podjęli współpracę z Komitetem Organizacyjnym. Trzeba tu wymienić firmy: BAYER, CEFARM-Wrocław, GALENA, HASCO-LEK, HERBAPOL S.A., JELFA S.A., URTICA i VISCOPLAST S.A. Niezmienne i szczególne podziękowania należą się Dolnośląskiej Izbie Aptekarskiej, która współpracuje z Oddziałem Wrocławskim niemal od chwili jej reaktywowania w 1991 roku. Uroczystości jubileuszowe mogły się odbyć dzięki wspólnemu wysiłkowi naszego środowiska i stanowią dowód integracji społeczności farmaceutycznej w naszym regionie.

mgr Witold Mustiał
Sekretarz Wrocławskiego Oddziału PTFarm

Patofizjologia łagodnego przerostu gruczołu krokowego

Łagodny przerost gruczołu krokowego (*benign prostatic hyperplasia*, BPH) jest częstym schorzeniem, dotyczącym blisko 45% mężczyzn powyżej 50 roku życia i ponad 87% mężczyzn, którzy ukończyli 80 lat. Prawie połowa z nich uskarża się na dolegliwości związane z oddawaniem moczu (mikcja). Ocenia się, że odsetek mężczyzn cierpiących na dolegliwości związane z BPH w Polsce będzie wzrastał wraz ze starzeniem się społeczeństwa. Ze względu na powszechne występowanie u mężczyzn w średnim i w starszym wieku, oraz dolegliwość objawów choroby, BPH stanie się rzeczywistym problemem medycznym i społeczno-społecznym w najbliższych dekadach. Dlatego badania nad przyczynami powstawania BPH, poszukiwania sposobów zapobiegania i leczenia choroby oraz metod zmniejszenia dolegliwości choroby, wzbudzają duże zainteresowanie środowisk medycznych i farmaceutycznych.

Gruczoł krokowy (stercz, prostata) jest tworem wielkości i kształtu kasztana, leżącym u podstawy pęcherza moczowego u mężczyzn, obejmującym cewkę moczową w jej odcinku z pęcherza moczowego. Stercz stanowi zespół 30–50 gruczołów otoczonych torebką łącznotkankową, uchodzących do cewki moczowej i wydzielających śluz – czynnik odżywczy dla utrzymania żywotności plemników. Wraz z pęcherzykami nasiennymi, gruczołami opuszkowocewkowymi i gruczołami cewki moczowej gruczoł krokowy jest zaliczany do tzw. dodatkowych gruczołów płciowych mężczyzny. Produkowana przez gruczoły nabłonkowe wydzielina stercza stanowi około 20–30% objętości nasienia, ma kwaśne pH (nieco poniżej 7), jest biaława i mętna. Zawiera ona znaczną ilość glukozy stanowiącej materiał energetyczny dla plemników, kwas cytrynowy odpowiedzialny za osmolarność środowiska plemników i lekko kwaśne pH. Zawiera znaczną ilość jonów $Zn(II)$, który jest potrzebny dla prawidłowej aktywności licznych enzymów nasienia oraz ma właściwości przeciwbakteryjne. Gruczoły stercza uwalniają do nasienia znaczne ilości poliamin: putrescynę, spermidynę i sperminę, niezbędne do syntezy DNA. W wydzielinie gruczołów stercza stwierdzono prostaglandyny E i F, które stymulują ruchliwość plemników oraz immunoglobuliny IgG i IgA. Płyn sterczowy zawiera w znacznej ilości enzym – kwaśną fosfatazę oraz specyficzny antygen sterczowy – PSA (*prostate specific antigen*). Wraz z pozostałymi

dodatkowymi gruczołami płciowymi mężczyzny wydzielina gruczołów stercza zapewnia bogatoenergetyczne środowisko płynne dla plemników, zawiera składniki niezbędne dla prawidłowej żywotności i ruchliwości plemników.

Gruczoły stercza umieszczone są w tkance podporowej (zrębowej) zawierającej tkankę mięśniową gładką oraz podporową tkankę łączną. Stercz powstaje z wypustek nabłonka cewki moczowej w okresie płodowym. Rozwój i wzrost gruczołu jest uzależniony od męskich hormonów płciowych.

W gruczole sterczowym stwierdza się obecność receptorów cytozolowych dla steroidów płciowych, tj. receptorów: androgenowego, estrogenowego i dla progesteronu. Ilościowo receptory androgenowe przeważają w nabłonku, a estrogenowe w podścielisku stercza. Kompleks hormon-receptor po wnikięciu do jądra komórkowego oddziałuje z genomem komórki, aktywując lub modyfikując ekspresję jednostek transkrypcyjnych, genów oddziałujących z tymi hormonami i w końcowym efekcie daje to syntezę określonych białek komórkowych.

Testosteron wpływa na rozwój stercza po wnikięciu do wnętrza komórek, gdzie pod wpływem enzymu mikrosomalnego 5-alfa-reduktazy ulega przekształceniu w 5-alfa dihydrotestosteron (DHT). DHT wykazuje znacznie większe powinowactwo do cytozolowego receptora androgenowego niż macierzysty testosteron. Testosteron jest również prekursorem dla estrogenów, bowiem w tkankach, a przede wszystkim w tkance tłuszczowej jest on przekształcany do estradiolu pod wpływem enzymu aromatazy.

Androgeny nie stymulują bezpośrednio proliferacji komórek nabłonkowych stercza w hodowli *in vitro*. Wskazuje to na ich pośredni wpływ na wzrost nabłonka gruczołu krokowego poprzez działanie czynników wzrostowych będących mitogenami dla tych komórek. Do zidentyfikowanych czynników wzrostowych nabłonka gruczołu krokowego należą: EGF (*epidermal growth factor*), IGF I i II (*insulin-like growth factor*), FGFs (*fibroblast growth factors*). Androgeny kontrolują wzrost nabłonka stercza poprzez modulowanie wydzielania i wiązania receptorowego czynników wzrostowych – bezpośrednich mitogenów dla komórek nabłonka. Wyniki licznych badań wskazują, że fibroblasty tkanki zrębowej stercza pod wpływem androgenów wydzielają czynniki wzrostowe dla komórek nabłonka. Należy zatem zwrócić uwagę na fakt, że także estrogeny, oddziałując modulująco na funkcję komórek zrębowych stercza, są włączone w proces syntezy mitogenów dla komórek nabłonkowych stercza. Wydaje się, że zaburzenie równowagi, proporcji pomiędzy działaniem androgennym i estrogennym w sterzu, prowadzić może do zaburzeń regulacji autokrynnej wzrostu gruczołu krokowego i do rozwoju BPH. Z wiekiem u mężczyzn wzrasta proporcja estrogenów do androgenów, co może odpowiadać za wzrost syntezy czynników wzrostowych dla nabłonków stercza i rozwój BPH. Przerost gruczołu krokowego dotyczy części gruczołu wokół cewki moczowej. Przerost komórek w części okołocewkowej uciska i spycha prawidłową tkankę gruczołową stercza na jego obwód, a z drugiej strony uciśnięta zostaje cewka moczowa. Patologiczny rozrost dotyczy zarówno elementów nabłonkowych (gruczołowych), jak i elementów podporowych (zrębowych) stercza, chociaż znacznie

częściej związany jest on z proporcjonalnie większą proliferacją komórek zrębu (mięśni gładkich i tkanki łącznej podporowej). Waga stercza w BPH może przekraczać 200g, podczas gdy prawidłowy, dojrzały stercz ma wagę ok. 20–25g. Przerost gruczołu powoduje uciśnięcie cewki moczowej, co warunkuje zasadnicze dolegliwości związane z tą chorobą.

Są to:

- utrudnienie w oddawaniu moczu, trudności z rozpoczęciem mikcji, osłabienie i skrócenie strumienia moczu, wykapywanie moczu kroplami, poczucie niepełnego opróżnienia pęcherza i oddawanie moczu „na raty”. Ten zespół objawów wynika z uciśnięcia cewki moczowej przez przerosły gruczoł i nazywany bywa zespołem objawów przeszkody podpęcherzowej,

- uczucie naglącego parcia na mocz, częste oddawanie małych porcji moczu, oddawanie moczu w nocy, ból w czasie mikcji. Związane jest to z nadmiernym rozciągnięciem włókien mięśniowych pęcherza moczowego, zalegającym moczem z podrażnieniem mięśnia wypieracza pęcherza moczowego.

Do częstych powikłań BPH należą:

- przerost, zgrubienie, a w dalszym etapie osłabienie mięśnia wypieracza pęcherza moczowego skutkiem nadmiernej pracy,

- zaleganie moczu w pęcherzu przenoszące się na moczowody i miedniczki nerkowe, co może prowadzić do uszkodzenia pracy nerek i sprzyja zakażeniom dróg moczowych oraz odkładaniu kamieni w nerkach i drogach moczowych,

- część autorów uważa, że ok. 5–10% przypadków BPH może przekształcić się w przerost złośliwy, w raka stercza, chociaż większość urologów przyjmuje BPH i raka stercza jako odrębne choroby, których rozwój przebiega całkowicie odmiennymi drogami.

Powyższe objawy i powikłania BPH znacznie pogarszają jakość życia mężczyzn w starszym wieku i są powodem poszukiwania pomocy medycznej. W leczeniu BPH stosuje się:

- 1) metody farmakologiczne, szczególnie efektywne we wcześniejszych stadiach zaawansowania choroby,

- 2) leczenie zabiegowe w średnim stadium zaawansowania choroby, przy znacznym zaleganiu moczu (rozszerzanie cewki moczowej balonem, niszczenie przezcewkowe przerostych części stercza wysoką lub niską temperaturą lub promieniami lasera),

- 3) leczenie operacyjne w zaawansowanym przerostie stercza oraz współistniejących powikłaniach.

W leczeniu farmakologicznym BPH w Polsce do najczęściej stosowanych preparatów należą leki pochodzenia roślinnego. Preparaty te cechuje duża skuteczność we wczesnym stadium rozwoju BPH, brak objawów ubocznych występujących w innych grupach leków stosowanych w BPH.

Najbardziej standardową metodą leczenia zabiegowego BPH jest przezcewkowa elektroresekcja gruczołaka. Znajduje ona zastosowanie u 70–90% chorych, u których istnieją wskazania do leczenia chirurgicznego. U pozostałych, szczególnie gdy stercz jest znacznie powiększony, metodą z wyboru jest operacyjne usunięcie gruczołaka z dostępu przez po-

włoki brzuszne. Różnorodność metod zabiegowego leczenia BPH jest bardzo duża, a skuteczność porównuje się do metody elektroresekcji przezcewkowej (TURF) posiadającej najobszerniejszą dokumentację liczby wykonanych zabiegów oraz wieloletniej obserwacji skuteczności zabiegu. W większości metod zabiegowych nieoperacyjnych, do usuwania przezcewkowego przerostu tkanki gruczołowej stercza wykorzystuje się prąd diatermiczny (TURF), wiązkę laserową, ultradźwięki bądź promieniowanie o częstotliwości radiowej. Stosuje się także metody zabiegowe zmierzające do poprawy drożności cewki bez usuwania tkanki gruczołowej – metody rozszerzania zwężonego odcinka cewki balonem, wprowadzanie stentów (protez) rozszerzających w miejsce zwężenia. Jednak ze względu na relatywnie dużą ilość powikłań infekcyjnych (stenty) oraz krótkotrwałą poprawę (rozszerzenia balonem) metody te nie stanowią alternatywy zabiegowej do przezcewkowego niszczenia tkanki przerostu gruczołu. Należy podkreślić, że skuteczność terapeutyczna metod zabiegowych jest wprost proporcjonalna do ich inwazyjności – relatywnie największą skuteczność po wyłuskaniu stercza przez powłoki brzuszne (1,0) porównuje się do przezcewkowej elektroresekcji – TURP (0,8), technik niszczenia laserowego (0,5–0,6) i ultradźwiękami (0,4). Wskazaniem bezwzględny do zabiegowego leczenia BPH jest wystąpienie następujących powikłań choroby:

- zatrzymanie moczu,
- niewydolność nerek,
- nawracające infekcje układu moczowego,
- kamica pęcherza moczowego i/lub nerek,
- rozległe uchyłki pęcherza moczowego.

W przypadku gdy przerost gruczołu nie jest duży i gdy nie stwierdzono klinicznie powikłań choroby można podjąć decyzję o leczeniu farmakologicznym BPH. Wyróżnia się następujące grupy leków stosowanych w łagodnym przerostu stercza:

1) leki blokujące aktywność 5-alfa reduktazy testosteronu, zmniejszając zawartość DHT w tkance stercza:

- finosteryd (Proscar)
- sitosterole (Poldanen, Tadenan),

2) blokery receptorów adrenergicznych alfa 1 – stymulacja receptorów alfa 1 odpowiada za skurcz mięśnia zwieracza pęcherza moczowego, zatem blokada tego efektu ułatwia mikcję:

- terazosin (Hytrin)
- doxazosin (Cardura, Diblocin),

3) leki zmniejszające wchłanianie jelitowe frakcji steroli, co zapobiega odkładaniu złogów cholesterolu w świetle gruczołów stercza, zmniejsza syntezę hormonów sterydowych, czego wynikiem jest zmniejszenie rozrostu gruczołu krokowego

- mepartycyna (Ipertrofan),

4) leki blokujące aktywność aromatazy, obniżające poziom estrogenów powstających z testosteronu

– działanie postulowane dla różnych leków (np. mepartycyna, Tadenan, testolakton).

Najobszerniejsze dane dotyczą skuteczności finasterydu i terazosinu w leczeniu BPH. Wobec istotnych objawów ubocznych tych leków (finasteryd – zaburzenia potencji aż do impotencji; terazosin – spadki ciśnienia tętniczego i hypotonia ortostatyczna), trwają poszukiwania nowych preparatów pozbawionych powyższych objawów ubocznych. Nadzieje wiąże się z preparatami pochodzenia naturalnego, ekstraktami roślinnymi ze względu na ich łagodne i możliwie wielokierunkowe działanie na gruczoł krokowy, na stan nabłonków dróg moczowych, towarzyszące przewlekłe infekcje pęcherza i dróg wyprowadzających. Do takich preparatów należy np. Prostatonin zawierający standaryzowany wyciąg z kory śliwy afrykańskiej i standaryzowany wyciąg z korzenia pokrzywy. Należy podkreślić, że zgodnie ze stanem współczesnej wiedzy stosowanie preparatów pochodzenia roślinnego w leczeniu BPH powinno być rozważane w tych przypadkach, w których przerost stercza jest jeszcze relatywnie niewielki, objawy kliniczne nie są silnie wyrażone i nie istnieją wskazania do leczenia zabiegowego.

Wygłoszono 25.04.1998 r.

Wczesne wykrywanie nowotworów

Wielu ludzi nauczyło się rozpoznawać wczesne objawy nowotworów dzięki wskazówkom zawartym w programie samokontroli propagowanym przez American Cancer Society. Wystąpienie objawów takich jak: ból, krwawienie z narządu czy też wyczuwalne zgrubienie świadczy o tym, że nowotwór ma już pokaźne rozmiary. Pomimo szybkiego zabiegu chirurgicznego wiele postaci raka ulega wznowieniu lub też staje się źródłem przerzutów, co może doprowadzić do zgonu pacjenta. Natomiast nowotwory wykryte we wczesnych stadiach mają mniejsze możliwości rozsiania i z większym prawdopodobieństwem mogą zostać całkowicie usunięte.

Rewolucja jaka dokonała się w biologii molekularnej i w genetyce nowotworów przyczyniła się do opracowania serii testów umożliwiających zarówno ocenę ryzyka zachorowania oraz wykrycia raka we wczesnym stadium, kiedy zabieg chirurgiczny jest w pełni skuteczny.

Do chwili obecnej metodą sprawdzającą obecność komórek nowotworowych w guzach jest biopsja – jest to jednak metoda inwazyjna. Metodę tę w wielu krajach wysokorozwiniętych zastępuje się już testami. Badania wykonuje się na małych próbkach moczu lub krwi. Zanim testy wejdą do powszechnej praktyki trzeba pokonać jeszcze wiele problemów zarówno natury społecznej, jak i przeszkód technicznych.

Pomimo dużego postępu w technikach genetycznych, opracowanie w pełni wiarygodnych testów wykrywających wszystkie mutacje związane z procesem nowotworzenia jest wyzwaniem dla naukowców całego świata.

Każdy nowo opracowany test musi być nie tylko dokładny, tzn. musi wykrywać nowotwór w stadium gdy jest jeszcze całkiem mały lub gdy dopiero zaczyna nabierać cech nowotworu złośliwego, ale musi także pomóc w zwiększaniu szansy przeżycia.

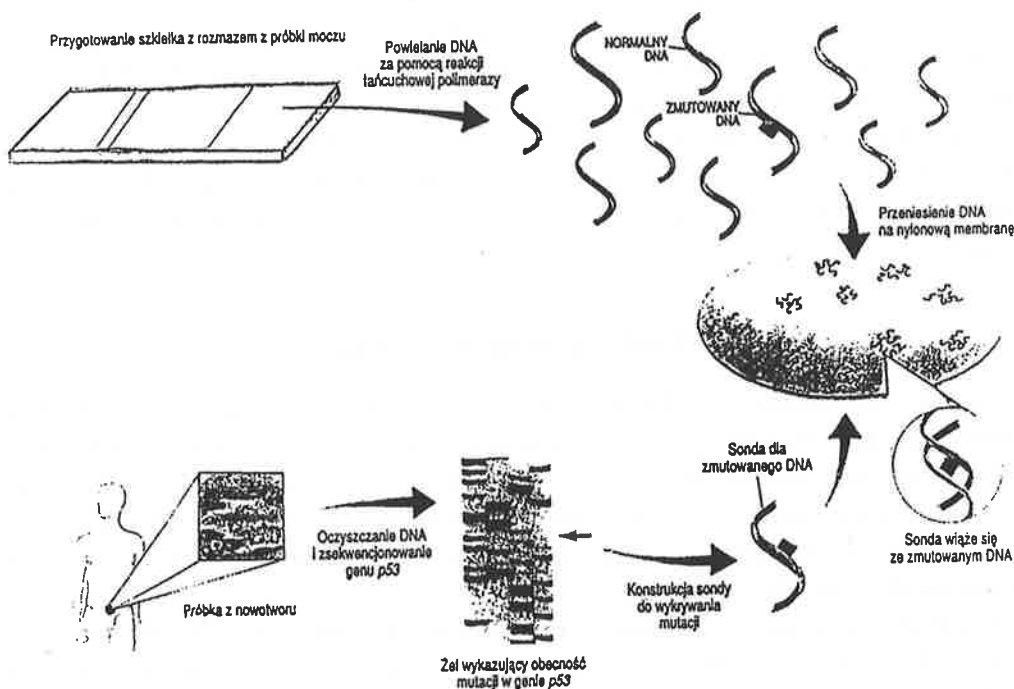
Nowotwór jest wynikiem uszkodzenia DNA – nośnika informacji genetycznej. Zanim komórki staną się agresywnie złośliwe – tzn. dzieląc się w sposób niekontrolowany zaczną naciekać inne tkanki i dokonywać przerzutów – muszą doznać uszkodzeń w wielu genach związanych z nowotworami.

Sondy molekularne

Komórki przednowotworowe i komórki wczesnych postaci nowotworu bardzo często mają łatwo wykrywalne zmiany genetyczne.

Stosowane obecnie analizy cytologiczne – np. badanie pod mikroskopem rozmazu metodą Papanicolau, często nie wystarczają do zidentyfikowania niewielkiej grupy zmienionych komórek. Natomiast dzięki analizie DNA można wykryć nieliczne zmutowane komórki, które złuszczyły się z wczesnej postaci nowotworu do płynów ustrojowych, takich jak mocz, płwocina czy nawet wydzielina z brodawki piersiowej.

Metoda zwana łańcuchową reakcją polimerazy (PCR – *polymerasae chain reaction*) pozwala na utworzenie ponad miliona kopii fragmentu pojedynczej nici DNA obecnego w komórce przednowotworowej lub nowotworowej (rys. 1). Technologia ta zwana technologią „molekularnego namnażania” pozwala na przeprowadzenie testu z kroplą płynu ustrojowego. Powielony w ten sposób DNA używa się następnie do hybrydyzacji, tzn. po rozdzieleniu nici DNA dodaje się sondę genetyczną, którą jest również jednoniciowy DNA zawierający mutację genetyczną charakterystyczną dla komórek danego typu nowotworu. Każdy DNA z próbki płynu ustrojowego, który ma taką samą mutację, zwiąże się (zhybryduje) z sondą oznakowaną barwnikiem fluorescencyjnym lub materiałem radioaktywnym.



Rys. 1.

Metody molekularne mogą służyć do wykrywania mutacji genetycznych charakterystycznych dla raka płuca (badanie płwociny), dla raka pęcherza (badanie moczu), dla raka jelita grubego, w tym również wczesne wykrycie polipa, zanim uwidoczni go kolonoskopia (badanie kału).

Test wykrywający mutacje w genie ras zapewne będzie badaniem rutynowym w laboratoriach analitycznych. Jednak poszukiwanie wielu mutacji w niektórych genach może być zbyt długotrwałe i kosztowne.

Inna metoda pozwalająca na znalezienie komórek nowotworowych opiera się na fakcie, że w DNA każdego chromosomu istnieją rozproszone, powtarzające się sekwencje zwane mikrosatelitami. Mikrosatelity nie niosą żadnych niezbędnych komórce informacji, dlatego czasami nazywane są „śmieciowym DNA”. Sekwencje mikrosatelitarne są jednak niezwykle cenne dla diagnostyków nowotworów, a także dla specjalistów z zakresu medycyny sądowej, którzy na ich podstawie opracowali metody zwane „zdejmwaniem odcisków palców” DNA (*DNA fingerprinting*). Nieobecność jakiegoś zgrupowania sekwencji mikrosatelitarnych świadczy o delecji (wypadnięciu) danego fragmentu chromosomu.

Test mikrosatelitarny daje dobre wyniki w przypadku wykrywania raka pęcherza moczowego, raka prostaty i raka szyjki macicy. W przypadku raka szyjki macicy współczynnik wykrywalności równa się 95%.

Pozostaje jednak do sprawdzenia, czy badanie mikrosatelitów okaże się metodą wystarczająco skuteczną przy wykrywaniu innych typów nowotworów.

Odmienna metoda wczesnego wykrywania nowotworów polega na monitorowaniu poziomu białek, które są albo produktem zmutowanego genu, albo konsekwencją unikalnej biochemii komórki nowotworowej. Na przykład we krwi chorego na raka prostaty występuje białko PSA (*prostate-specific antigen*). Wysoki poziom tego białka świadczy o rozwoju raka prostaty. Wielu lekarzy stosuje ten test w celu wykrycia wczesnego stadium raka prostaty.

Markery enzymatyczne

Niezwykle obiecujący, z punktu widzenia wczesnego diagnozowania, jest test białkowy poszukujący aktywności enzymu zwanego telomerazą. Telomeraza bierze udział w odtwarzaniu telomerów – segmentów na końcu chromosomów, które przy każdym podziale komórki ulegają skróceniu. Skrócenie telomerów poniżej określonej długości jest dla komórki sygnałem do samozagłady. Mechanizm ten prawdopodobnie umożliwia organizmowi eliminację starzejących się komórek.

W większości normalnych komórek nie ma telomerazy. Natomiast w komórkach nowotworowych jest ona aktywna i przeciwdziała skracaniu telomerów. W konsekwencji komórki nowotworowe nie obumierają. Enzym ten może służyć jako marker stwierdzający obecność komórek nowotworowych.

Teoretycznie badanie przesiewowe na obecność telomerazy może okazać się skuteczną metodą wykrywania wszelkich komórek nowotworowych w płynach ustrojowych i tkankach. Firma GERON z Menlo Park (Kalifornia) rozpoczęła opracowywanie testu na aktywność telomerazy opierając się na badaniach naukowców amerykańskich.

Obecnie prace nad testami białkowymi są bardziej zaawansowane niż nad poszukiwaniem markerów genetycznych. Duża liczba testów białkowych nie spełniła pokładanych w nich nadziei, gdyż zbyt często dawały fałszywe wyniki. Badania nad markerami nowotworowymi ciągle jeszcze znajdują się w fazie początkowej. Nad tym zagadnieniem pracują naukowcy całego świata, w tym też naukowcy polscy (również wrocławscy). Prawdopodobnie nigdy nie będziemy dysponować jednym testem pozwalającym wykryć wszystkie rodzaje nowotworów, ponieważ każdy nowotwór posiada własny „podpis molekularny”, a więc wymaga testu opracowanego tylko dla niego. Jednak w przyszłości, po opracowaniu czułości tych testów, może zmienić się nasz stosunek do chorób nowotworowych. Wczesne wykrycie choroby nowotworowej nie będzie nas paraliżować, ale będzie stwarzało nadzieję na pełne wyleczenie.

Piśmiennictwo u autora

Zdzisław Machoń

Katedra i Zakład Chemii Organicznej AM we Wrocławiu

Beata Rostkowska-Nadolska

Katedra i Klinika Otolaryngologii AM we Wrocławiu

wyłożono 25.08.1998 r.

Aktualny stan badań nad lekami przeciwko chorobie Alzheimera

Współczesna medycyna coraz częściej spotyka się z chorobami degeneracyjnymi, związanymi z starzeniem się społeczeństw współczesnego świata.

Przewiduje się, że w roku 2010 – 25% populacji w krajach gospodarczo rozwiniętych, będzie w wieku powyżej 60 lat.

Fakt ten narzucił już od kilkunastu lat kierunek badań nad nowymi jakościowo i ilościowo formami terapii schorzeń występujących najczęściej wśród starszej części społeczeństwa.

Wśród chorób degeneracyjnych coraz większy niepokój społeczny budzi coraz częściej występujące schorzenie, zwłaszcza w wieku powyżej 65 lat, określane jako choroba Alzheimera (AD).

Schorzenie to ma charakter progresywny, manifestujący się zaburzeniami neurodegeneracyjnymi systemu nerwowego z postępującym osłabieniem pamięci i zaburzeniami świadomości. Miarą powagi problemu jest fakt, że tylko w USA w 1996 r. zarejestrowano ponad 3 mln chorych, których koszt leczenia wyniósł ponad 30 miliardów dolarów. Fakty te spowodowały stymulację badań nad poznaniem mechanizmów tych zaburzeń, które pozwoliłyby odkryć przyczyny choroby, co umożliwiłoby racjonalne poszukiwania leków dla przyczynowej terapii tego schorzenia. Pomimo olbrzymich wysiłków badawczych nie udało się do dnia dzisiejszego w pełni wyjaśnić etiologii AD. Nagromadzono już jednak cały szereg spostrzeżeń, dotyczących zaburzeń zmian w układzie nerwowym, które związane są z postępami i objawami choroby.

Charakterystyka zmian patologiczno-behawioralnych

Anatomicznie największe zmiany degeneracyjne widoczne są w czołowych, skroniowych i ciemieniowych płatach mózgu. Związane to jest ze zmniejszaniem się liczby neuronów, odpowiedzialnych za procesy percepcji pamięci i innych procesów myślowych.

Badania analizujące postmortem tkankę mózgową, wykazały zmiany ilościowe kilku neurotransmiterów i systemu neuropeptydów. Postępy w ostatnich latach nad poznaniem

patogenezy mechanizmów związanych z AD znacznie rozszerzyły możliwości badań nad nowymi lekami stosowanymi w terapii AD.

Obecne wysiłki nad poznaniem etiologii AD koncentrują się nad biochemicznymi mechanizmami związanymi z całością dysfunkcji CPdS. Stopniowe poznawanie tych mechanizmów, przyczyni się zarówno do przyczynowego rozwoju terapii, jak i stworzy możliwości racjonalnych badań nad poszukiwaniem nowych leków skutecznych w terapii AD.

Zmiany w systemie cholinergicznym

Jednym z pierwszych ważnych spostrzeżeń w badaniach zmian neurochemicznych w mózgu, było stwierdzenie nadmiernej aktywności w tkance mózgowej – enzymu acetylocholinoesterazy (AChE), co prowadzi do zmniejszenia poziomu neuroprzekaźnika acetylocholine. Zjawisko to w połączeniu z obserwowaną redukcją, powinowactwa pobierania choliny i ze zmniejszonym ilościowo procesem biosyntezy acetylocholine – powoduje degenerację presynaptycznych neuronów, a w konsekwencji prowadzi do zaburzenia funkcji procesów poznawczych i myślowych mózgu. To zaburzenie systemu cholinergicznego w tkance mózgowej pacjentów z AD, jest bezpośrednio związane z osłabieniem ich świadomości i zostało udowodnione w szeregu doświadczeniach na zwierzętach.

Odkryto także bardzo niski poziom u chorych na chorobę AD cholinoacetylazy – enzymu odpowiedzialnego za syntezę acetylocholine, poziom ten wynosi około 10%, w stosunku do normalnie funkcjonującego systemu nerwowego. Fakty te potwierdzają więc rolę acetylocholine w procesach świadomości i uczenia się.

W związku z tymi spostrzeżeniami powstała jedna z pierwszych strategii badawczych, polegająca na poszukiwaniu środków zwiększających poziom acetylocholine w tkance mózgowej. Cel ten próbowano osiągnąć przez:

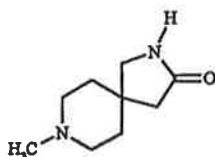
- a) poszukiwania prekursorów, które umożliwiałyby zwiększanie uwalniania choliny,
- b) poszukiwania substancji hamujących nadmierną aktywność enzymu – acetylocholinoesterazy (AChE),
- c) substancje agonistyczne receptorów muskarynowych – M_1 ,
- d) aktywację receptorów nikotynowych,
- e) zwiększanie presynaptycznego zwalniania acetylocholine (ACh).

Dotychczasowe próby podawania samej choliny jak i jej prekursorów (lecytyny) nie dały jednak pozytywnych wyników, chociaż niektórzy autorzy podają, że podawanie choliny w wysokich dawkach (25 g/dz w ciągu 4 tygodni) prowadzi do znaczącej poprawy stanu pacjentów. Podobne wyniki uzyskano przy podawaniu w dawkach od 8–70 g/dz lecytyny. Według Vraulisa na 18 leczonych pacjentów u dziewięciu stwierdzono znaczącą poprawę stanu chorych. Jednakże większość doniesień stosowania tego typu terapii, raczej sceptycznie ocenia ich skuteczność.

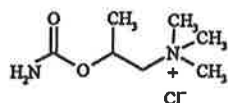
Wśród poznanych dotychczas receptorów muskarynowych (M_1 – M_5), receptory M_1 – zlokalizowane głównie w korze mózgowej, ułatwiają pobudzanie komórek i są związane

z procesami świadomości, która jest ograniczona w AD, natomiast receptory M_2 – modulują zwalnianie ACh. Dotychczasowe próby kliniczne z kilkoma agonistami receptorów muskarynowych, nie dały jak dotąd zadawalających wyników. Chociaż kilku autorów m.in. Hollender podaje, że podczas podawania leku RS-86, posiadającego działanie presynaptyczne (M_2) i postsynaptyczne (M_1) obserwował poprawę pamięci u pacjentów.

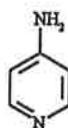
Podobne efekty uzyskano podczas badań innego agonisty receptorów muskarynowych – Bethanecholu.



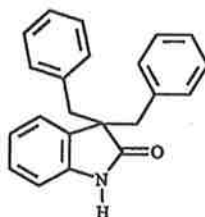
RS - 86



Bethanechol



Fampridine



Linopridine

Ryc. 1. Struktura RS-86, Bethanecholu, Ffampridine i Linopridine

Innym kierunkiem poszukiwań leków do terapii AD, są próby fizjologicznego uaktywnienia zwalniania neurotransmiterów.

Cel ten próbuje się osiągnąć przez blokadę napięciowych kanałów potasowych. Wśród szeregu zsyntetyzowanych połączeń, badaniom klinicznym poddano preparat Fampridine i Linopridine, jednakże jak dotąd brak jest pełnej oceny ich właściwości terapeutycznych. W USA prowadzone są badania II-fazy antagonisty receptorów NMOA (kwasu N-metylo-D-asparaginowego) Memantine – czynnika zwiększającego zwalnianie ACh. Według dotychczasowych doniesień Memantine wykazuje skuteczność w leczeniu poważnej demencji.

W leczonej grupie 300 chorych pozytywne wyniki uzyskano u 76% pacjentów w porównaniu z 45% w grupie przyjmujących placebo. Ukazało się także szereg doniesień dotyczących wpływu antagonistów receptorów $5HT_3$. Działanie takie stwierdzono m.in. w wypadku preparatu Ondasetron, stosowanego dotąd jako środek przeciwwymiotny. Ondasetron ułatwia zwalnianie ACh w korze mózgowej, poprawia pamięć u chorych z zaburzeniami świadomości, szczególnie u pacjentów w podeszłym wieku. Spostrzeżenie to zapoczątkowało badania nad innymi antagonistami receptorów $5HT_3$ i $5HT_{1A}$.

Inhibitory acetylocholinoesterazy (AChE)

Strategia badań nad inhibitorami aktywności AChE, polegała na założeniu, że zahamowanie nadmiernego działania tego enzymu prowadzić powinno do zwiększenia zawartości ACh w tkankach mózgowych, a tym samym normalizować funkcje neuronów.

Jak dotąd ta grupa leków, o takim mechanizmie działania, daje stosunkowo najkorzystniejsze efekty kliniczne.

Jednymi z pierwszych preparatów inhibitorów AChE była Fizostygmina i Tacrin. Szereg autorów podaje, że stosowanie Fizostygminy w dawkach 1–16 mg/dz p.o. podczas okresu do 45 miesięcy, daje umiarkowane polepszenie stanu pacjentów. Korzystniejsze efekty uzyskiwano przy podawaniu dożylnym. Jednakże krótki okres półtrwania leku (30–90 min) i bardzo niekorzystny wpływ preparatu na układ sercowo-naczyniowy i żołądkowo-jelitowy, ogranicza stosowanie Fizostygminy. Według ostatnich doniesień analog Fizostygminy – Heptylofizostygmina w badaniach klinicznych wykazuje lepsze właściwości terapeutyczne.

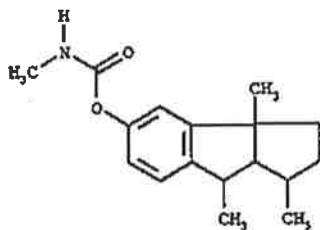
W 1993 r. wprowadzono w USA drugi inhibitor AChE – Tacrin. Jednakże po kilku latach stosowania, ze względu na wywoływanie przez lek bardzo niebezpiecznych efektów ubocznych (drżenie mięśni, wymioty, oraz zaburzenia funkcji wątroby – wymagające cotygodniowego jej monitorowania), spowodowało wycofanie Tacrinu z lecznictwa w 1998 r. w USA, chociaż lek stosowany jest jeszcze w większości krajów Europy Zachodniej.

W 1996 r. w USA zarejestrowano następny inhibitor AChE Donezepil (Aricept). Lek polepsza zdolności intelektualne chorych w początkowej i średniozaawansowanej demencji. Dotychczasowe obserwacje ponad 220 000 chorych, leczonych Denezepilem w dawkach od 5–10 mg dziennie, wykazała pozytywny wpływ leku na chorych, zwiększenie ich aktywności w życiu codziennym i znaczne spowolnienie postępu choroby. Ponadto lek powoduje mniej efektów ubocznych niż Tacrin. Firma Novartis w 1998 r. wprowadziła na rynki europejskie do terapii choroby AD inhibitor AChE – drugiej generacji – Rivastigmin (Exelon). W trzeciej fazie badań klinicznych lek stosowany u ponad 3 300 pacjentów w wieku około 70 lat, poprawił ogólny stan chorych, polepszał pamięć, zdolność do koncentracji, zdolność do socjalnego funkcjonowania i samodzielności. Zalecany jest w leczeniu łagodnych do umiarkowanych stanów zaawansowania choroby AD. Lek dostępny jest w kapsułkach od 1,5–6 mg, zalecana dawka dzienna 6–12 mg.

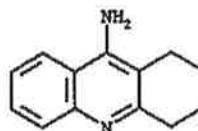
Dalszym inhibitorem AChE jest zarejestrowana przez firmę Bayer w listopadzie 1998 r. w większości państw Unii Europejskiej – związek fosforoorganiczny – Metrifonate. Preparat jest prolekiem, który w ustroju ulega przekształceniu do formy aktywnej DDVP (0 -di-metylo-2,2-dichlorowinylofosforan). Związek ten budową zbliżony do fosforowych gazów bojowych, w latach pięćdziesiątych, używany był jako środek ochrony roślin, później jako lek przeciwko pasożytom u ludzi. W badaniach klinicznych III-iej fazy u ponad 600 chorych z lekko i średniozaawansowaną chorobą MD, lek podawany ponad 26 tygodni w dawkach 30–60 mg dziennie, spowodował co najmniej 30% zmniejszenie typowych objawów

choroby Alzheimera u 60% pacjentów. Chorzy byli bardziej sprawni fizycznie i psychicznie, niż osoby z grupy otrzymującej placebo. Badania wykazały dobrą tolerancję i skuteczność preparatu.

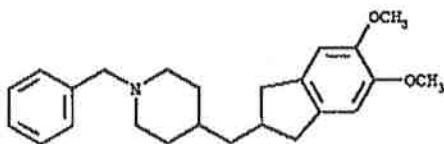
W końcowej fazie badań klinicznych, znajduje się inhibitor AChE pochodzenia roślinnego – alkaloid z rośliny *Galanthus* wrozwini Galanthamine.



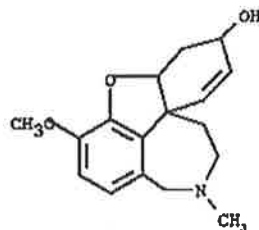
Fizostygmina



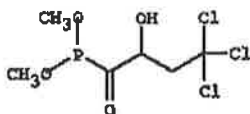
Tacrine



Donezepil



Galanthamine



Metrifonate

Ryc. 2. Struktura Fizostygminy, Tacrinu, Donezepilu, Galanthaminy i Metrifonatu

Według wyników II-fazy przedstawionych przez firmę Shire – pacjenci z łagodną i umiarkowaną formą choroby, przyjmujący Galanthamine w dawkach 24–34 mg w okresie sześciu miesięcy wykazywali znaczącą poprawę funkcji poznawczych już po tygodniu leczenia. Dotychczasowe badania wykazały, że Galanthamina charakteryzuje się podwójnym mechanizmem działania. Oprócz inhibicji enzymu AChE, działa także na receptory nikotynowe w mózgu, stymulując wydzielanie większej ilości acetylocholiny. Przewiduje się rejestrację leku w pierwszym kwartale 1999 r. w Europie i USA.

Inne strategie badawcze

W ostatniej dekadzie dokonano olbrzymiego postępu w dziedzinie neurobiologii. Choć nie wyjaśniono jeszcze wielu czynników związanych z zaburzeniami neurodegeneracyjnymi, charakterystycznymi w przebiegu choroby AD, to prowadzone intensywne badania w tej dziedzinie przynoszą nowe odkrycia i nowe spostrzeżenia związane z etiologią i przebiegiem AD. Jednym z najważniejszych problemów, na którym skoncentrowały się wysiłki badawcze, to wyjaśnienie roli i znaczenia w AD β -amyloidu (A β).

Antyamyloidowa strategia w terapii choroby Alzheimera

Badania neurochemicznych procesów zachodzących w tkance mózgowej chorych na AD, wykazały istnienie ciągłego procesu destrukcji komórek mózgu, a co za tym idzie zmniejszanie zdolności umysłowych pacjentów. Zjawisko to związane jest z obecnością w tkance mózgowej tzw. β -amyloidu, nierozpuszczalnego polipeptydu złożonego z 39–42 aminokwasów. To neurotoksyczne działanie β -amyloidu, wydaje się być związane z generowaniem wolnych rodników przez udział w tym procesie cząsteczek β -amyloidu (A β). Powstałe wolne rodniki uszkadzają różne części neuronów, co m.in. prowadzi do zwiększenia wewnątrzkomórkowego stężenia Ca, który wykazuje również właściwości toksyczne.

β -Amyloid powstaje podczas zmian w normalnym przebiegu bioprocessów, podczas syntezy „większych” protein w przypadku, kiedy produkujące je komórki uległy uszkodzeniu. Normalny przebieg syntezy tych prekursorów protein, nie tylko zapobiega tworzeniu się β -amyloidu, ale produkuje rozpuszczalne proteiny, które regulują „wchodzenie” wapnia do neuronów, co wywiera działanie cytoprotekcyjne. Stąd też olbrzymie wysiłki nad poszukiwaniem czynników zapobiegających destrukcji neuronów i niszczeniu funkcji mózgu przez cząsteczki β -amyloidu.

Rola β -amyloidu w chorobie Alzheimera

Badania histopatologiczne chorych wykazały akumulacje płytek na zakończeniach neuronów, blaszek na włóknkach nerwowych oraz ubytek synapsów i neuronów na krańcowych i korowych regionach mózgu. Większość tych płytek na zakończeniach nerwów składa się z scalonych włókien β -amyloidu, nierozpuszczalnej proteiny składającej się z 39–42 aminokwasów. Odkładanie się β -amyloidu w mózgu w formie płytek starcznych wydaje się być kluczowym czynnikiem w neuropatologicznej kaskadzie powstawania AD.

Prace nad tworzeniem się i rolą β -amyloidu zdominowały badania nad tym problemem w ostatniej dekadzie. Intensywne wysiłki badawcze skoncentrowały się nad wyjaśnieniem mechanizmu odkładania się β -amyloidu, co mogłoby przyczynić się do zapobiegania lub zwolnienia jego produkcji i agregacji w tkance mózgowej.

Jak stwierdzono β -amyloid jest fragmentem większego amyloidu tzw. proteiny APP, skradającej się z 695–700 aminokwasów.

APP jest proteiną związaną z błoną komórkową, która syntetyzowana jest w odpowiedzi na uszkodzenie komórki. Agregacja fizjologicznie produkowanego β -amyloidu do nierozpuszczalnych neurotoksycznych włókienek, jest według aktualnych poglądów najważniejszym etapem w patogenezie AD. Badania mechanizmu powstawania A β wydają się wskazywać, że powstaje on przez rozszczepienie APP pod wpływem enzymów γ -secretaz. Stwierdzono również, że zwiększanie wewnątrzkomórkowego poziomu wapnia zwiększa produkcję A β , co prowadzi do hipotezy, że wapniowo-zależne proteazy mogą brać udział w produkcji A β .

Mechanizm neurotoksycznego działania A β nie jest w pełni wyjaśniony, ale wydaje się, że jest on związany z generowaniem reaktywnego tlenu i ubytkiem wewnątrzkomórkowej homeostazy wapnia.

Uważa się, że te zaburzenia funkcji mózgu u pacjentów z AD mogą być związane z nadmiernym działaniem wolnych rodników tlenowych, co z kolei związane jest z neurotoksycznością β -amyloidu. Spostrzeżenia te spowodowały próby stosowania antyoksydacyjnej terapii, której celem jest zmniejszenie neurotoksyczności A β , oraz redukcja procesów neurodegeneracyjnych w postępie AD.

W USA podjęto szereg prób stosowania antyoksydantów tzw. lazaroidów, wywodzących się z 21-aminosteroidów. W tym samym celu stosowano Selegilinę, niezależnie od jej zdolności hamowania MAO-B oraz α Tocoferolu. Autorzy amerykańscy podają również korzystne efekty stosowania fenylo α ter-butylo-nitronu (PBN). Eksperymenty z antyoksydantami wskazują, że bardziej dokładne poznanie mechanizmów związanych z rolą i powstawaniem A β , może przyczynić się do zastosowania ich w leczeniu choroby Alzheimera. Uważa się, że inhibitowanie degradacji proteiny APP do amylogenicznego fragmentu (A β) prowadziłoby do blokowania polimeryzacji A β , a tym samym do zapobiegania neurotoksycznemu działaniu amyloidu β . Dlatego prowadzi się intensywne badania nad typami proteaz odpowiedzialnych za uwalnianie A β z APP i szuka odpowiednich inhibitorów tego typu enzymów.

Drugi kierunek badawczy to poszukiwanie substancji, które hamowałyby polimeryzację A β na włókienkach nerwowych. Badania nad rolą i znaczeniem A β oraz innych związanych z tymi przemianami protein są przedmiotem intensywnych badań.

Wpływ procesów zapalnych na CSN

Coraz więcej faktów wskazuje, że procesy zapalne mogą również odgrywać znaczące role w patogenezie AD. Procesy zapalne CNS (centralny system nerwowy) charakteryzują się gromadzeniem mikrogleji w sąsiedztwie płytek starczych i nadmierną ekspresją neuroaktywnej cytokiny IL-1.

Lorton wykazał, że β -amyloid zdolny jest do stymulowania zwalniania IL-I, cytokiny prozapalnej z makrofagów i mikrogleji. Spostrzeżenia te sugerują, że chroniczne lokalne procesy zapalne są ważnym ogniwem w otoczeniu i wewnątrz płytek starczych.

W badaniach immunohistochemicznych wykazano znacznie wyższy poziom niektórych przeciwciał (C4d, C3c, C3d) oraz innych markerów stanów zapalnych. Nie wnikając w szczegóły tych złożonych przemian, które obecnie są przedmiotem intensywnych badań, uważa się, że procesy zapalne są ważnym ogniwem w etiologii choroby AD. Hipotezy te poparte zostały niedawnymi próbami klinicznymi, które wykazały, że niesteroidowe leki przeciwzapalne stosowane u pacjentów powodowały poprawę stanu choroby. Według szeregu doniesień, podawanie pacjentom w dłuższym okresie czasu Ibuprofenu i Naproxenu znacznie obniża wskaźnik ryzyka występowania AD i wielu autorów przypisuje im prewencyjne właściwości możliwości wystąpienia choroby.

Podsumowanie

Choroba Alzheimer'a jest wynikiem wielu patogenicznych czynników. Wysiłki badawcze zmierzają do poznania czynników odpowiedzialnych za etiologię i patogenezę choroby i opracowania skutecznej terapii do zahamowania lub opóźnienia postępu schorzenia. Ubok wymienionych kierunków prac, przedmiotem badań jest cały wiele innych spostrzeżeń i procesów, które związane są z klinicznymi symptomami choroby. Dużo uwagi poświęca się ostatnio odkryciu wskazującemu, że β -amyloid indukuje produkcję przez komórki mikroglejowe NO, co może być jednym z mechanizmów uszkodzeń neuronów. Szereg badań epidemiologicznych sugeruje związek pomiędzy częstotliwością występowania choroby w obszarach o podwyższonej zawartości glinu (Al) w glebie, w wodzie i środkach spożywczych pochodzących z tego obszaru. Bada się także wpływ czynników neurotropowych – NGF (*nerve growth factor*) i BDNF (*brain derived nerve factor*) produkowanych przez komórki nerwowe. Genetycy wykryli niedawno, że są w naszym DNA takie fragmenty, które mogą zwiększać ryzyko zachorowania. Stwierdzono, że chodzi tu o gen odpowiedzialny za produkcję apolipoproteiny (APP), białka z którego powstają złogi neurotoksyczne β -amyloidu w mózgu.

Gen ten występuje w trzech odmianach APO E 2, 3 i 4. Okazuje się, że u ludzi którzy są nosicielami wersji APO-4, ryzyko choroby jest znacznie wyższe niż w pozostałych przypadkach.

Zrozumienie i wyjaśnienie roli poszczególnych przemian i procesów przyniesie w efekcie opracowanie nowych leków i nowych form terapii chorób neurodegeneracyjnych.

Jak dotąd, najbardziej znaczącym odkryciem było poznanie mechanizmu cholinergicznej aktywności mózgu, co doprowadziło do odkrycia i wprowadzenia do terapii inhibitorów acetylocholinoesterazy.

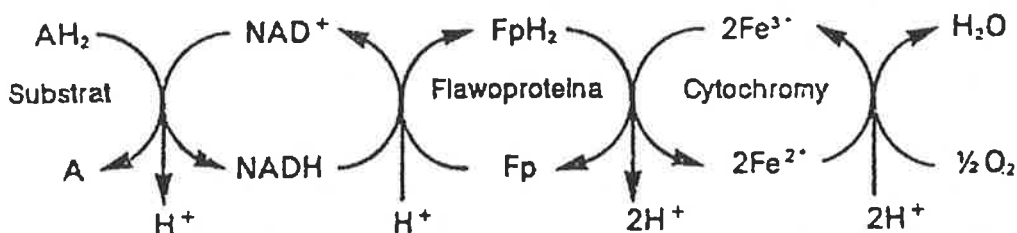
Piśmiennictwo u autorów.

Biochemiczne funkcje i kliniczne zastosowanie koenzymu Q_{10}

Koenzym Q (CoQ) odkryty przez Crane i współpracowników nazywany jest ubichinonem lub witaminą Q (1,2). Jest związkiem naturalnym, antyoksydantem wytwarzanym w organizmie, w odróżnieniu od innych antyoksydantów np. witaminy E, która musi być dostarczana z zewnątrz. Jest jedynym rozpuszczalnym w lipidach przeciwutleniaczem, który komórki zwierzęce syntetyzują *de novo* i mogą regenerować z formy utlenionej. Wzrasta liczba dowodów na to, że CoQ odgrywa ważną rolę w regulacji procesów wolnorodnikowych, zarówno u osobników zdrowych jak i chorych.

Funkcja i budowa

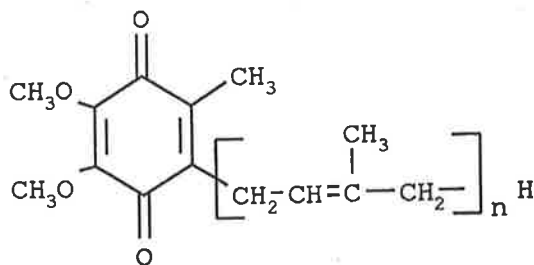
Koenzym Q jest składnikiem mitochondrialnego łańcucha oddechowego. Łańcuch oddechowy składa się z katalizatorów, których zadaniem jest zbieranie i przenoszenie elektronów. Główny proces zachodzący w mitochondriach to wytwarzanie wysokoenergetycznych związków (ATP) sprzężone z oddychaniem, nazywane fosforylacją oksydacyjną. Koenzym Q przenosi elektrony z flawoprotein na cytochrom.



Ryc. 1. Przenoszenie równoważników redukujących w łańcuchu oddechowym.

Tworzy kompleksy, np. kompleks I (oksydoreduktaza NADH – ubichinon) i kompleks III (ubichinol – reduktaza cytochromowa C lub kompleks bc₁) (3). Kompleks I jest najbardziej skomplikowanym enzymem w łańcuchu mitochondrialnym. U ssaków zbudowany jest z 43 podjednostek o łącznej masie 1000 kDa. Liczba center żelazo-siarkowych może dochodzić do 7. Kompleks ten jest głównym celem ataku w chorobach neurodegeneracyjnych (4). Zaburzenia w łańcuchu oddechowym są uznawane za przyczynę chorób nerwowo-mięśniowych, tzw. neuromiopatii. Ponieważ jednak praca innych tkanek także zależy od energii dostarczonej przez mitochondria, dysfunkcje w łańcuchu oddechowym mogą wywołać różne zaburzenia w różnych organach. Znane są wady dziedziczne dotyczące mitochondrialnego łańcucha oddechowego i oksydacyjnej fosforylacji. Wady te ujawniają się w postaci miopatii, encefalopatii, a często kwasicy mlekczanowej.

Koenzym Q budową zbliżony jest do witamin E i K oraz roślinnego plastochinonu, gdyż zawiera łańcuch poliizoprenoidowy. Łańcuch ten związany jest z pierścieniem chinonowym podstawionym grupami metoksyłowymi i grupą metylową.



koenzym Q₁₀ (n=10)

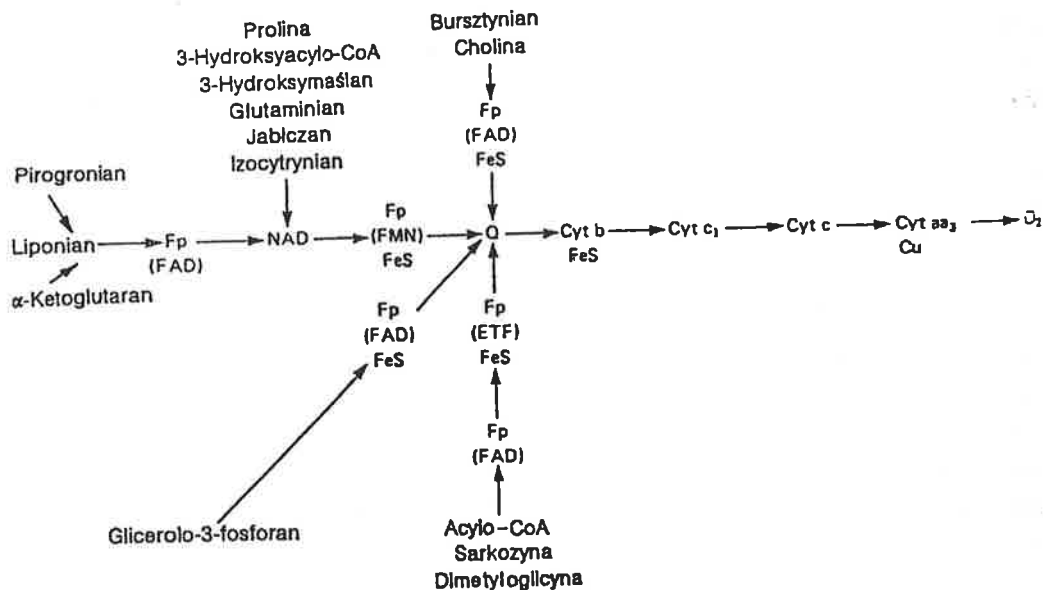
Ryc. 2.

Liczba jednostek izoprenoidowych zależy od gatunku. U człowieka koenzym składa się z 10 jednostek (Q₁₀), u szczura z 9 (Q₉) (5). Łańcuch poliizoprenoidowy nadaje lipofilowy, niepolarny charakter, co umożliwia szybką dyfuzję cząsteczek do błony mitochondrialnej.

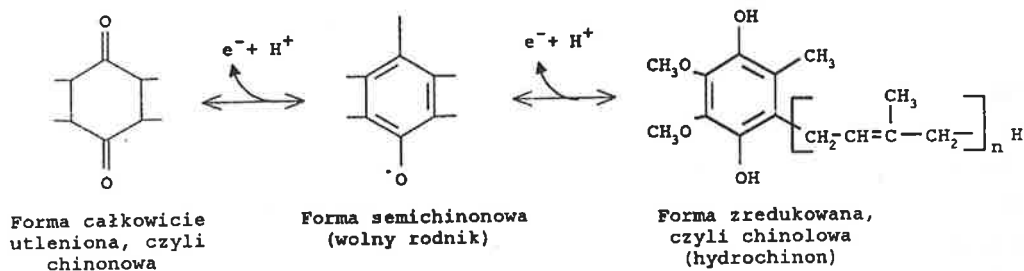
Koenzym Q przenosi elektrony z kompleksów żelazo-siarkowych.

Rycina 3 przedstawia składniki mitochondrialnego łańcucha oddechowego. FeS uczestniczy w transporcie elektronów, zbierając je z flawoproteiny lub cytochromu b: Cyt – cytochrom, ETF – flawoproteina przenosząca elektrony, FeS – białko żelazosiarkowe, Fp – flawoproteina, Q – ubichinon.

W warunkach tlenowych występuje w formie chinonowej, a warunkach beztlenowych w zredukowanej formie chinolowej (QH₂). Pośrednia forma ma budowę semichinonową (QH[•] lub QH) (6).



Ryc. 3.



Ryc. 4.

Zredukowana forma koenzymu Q wchodzi w jedno-elektronowe reakcje z tlenem wytwarzając anionorodnik nadtlenkowy ($\text{O}_2^{\bullet -}$). Ta sama zredukowana forma koenzymu Q jest obrońcą błon komórkowych przed peroksydacją. Tak więc możemy mówić o antyoksydacyjnym, ale także prooksydacyjnym działaniu CoQ. Źródłem rodników jest semichinon ($\text{Q}^\bullet \rightarrow \text{Q}$), podczas, gdy właściwości ochronne posiada hydrochinon ($\text{QH} \rightarrow \text{Q}$). Wykazano, że hydrochinon może zabezpieczać zarówno przed zapoczątkowaniem (inicjacja) peroksydacji lipidów, jak i przed jej rozszerzaniem (propagacja), podczas gdy wit. E hamuje

tylko propagację (7). Coraz więcej danych wskazuje na ściśle powiązanie koenzymu Q i wit. E. Wykazano, że koenzym Q regeneruje wit. E z rodników tokoferolowych i zawsze towarzyszy wit. E w błonach mitochondrialnych. Niektórzy uważają, że CoQ₁₀ jest niezbędny do regeneracji wit. E (8).

Biosynteza

W komórkach ssaków biosynteza CoQ przebiega w dwóch metabolicznych szlakach związanych z syntezą cholesterolu (9). W pierwszym szlaku tyrozyna lub fenyloalanina ulega przemianie w cyklu reakcji do 4-hydroksybenzoesu, który pod wpływem transferazy dekaprenylowej przechodzi w CoQ. Drugi szlak z acetylo-CoA poprzez kwas mewalonowy i pirofosforan farnezyli prowadzi do CoQ, cholesterolu lub dicholu. Ostatnie badania wykazały, że głównym czynnikiem wpływającym na szlak mewalonowy jest farnesol. Zidentyfikowano receptor farnesolowy i zaobserwowano wpływ farnezolu na degradację HMG-CoA reduktazy. Ogólnie, czynniki zwiększające proliferację peroksyzomów (proliferatory peroksyzomów) zwiększają poziom ubichinonu, a zmniejszają poziom cholesterolu w surowicy.

Squalestatyna – inhibitor syntezy skwalenowej i syntezy cholesterolu wywołuje wielokrotny wzrost poziomu CoQ w komórkach. Te dane wskazują, że szlak mewalonowy ma wpływ zasadniczy na poziom CoQ w tkankach (10).

Podawanie ftalanów, klofibratu i innych induktorów peroksozomów zwiększa zawartość CoQ we wszystkich organach z wyjątkiem mózgu. Efekt indukcyjny zależy od wieku i jest zdecydowanie słabszy u osobników starszych niż młodszych (badania na szczurach) (11). Synteza CoQ rozpoczyna się w reticulum endoplazmatycznym i zostaje zakończona w aparacie Golgiego. CoQ syntezowany jest także w mitochondriach. W komórkach ssaków biosynteza CoQ jest stymulowana przez peroksyzomy (komórki rozrostowe). Badając rozmieszczenie CoQ w tkankach, największą jego ilość wykazano w sercu (114 µg/g tkanki), w nerce (66,5 µg/g) i w wątrobie (54,9 µg/g) (12). Najwyższy procent formy zredukowanej stwierdzono w trzustce, jelitach i wątrobie.

Tab.1

Tkanki	Ilość ubichinonu CoQ	Stan oksydacyjno-redukcyjny (% formy zredukowanej)
Serce	114	61
Nerki	66,5	75
Wątroba	54, 9	95
Mięśnie	39,7	65

Tkanki	Ilość ubichinonu CoQ	Stan oksydacyjno-redukcyjny (% formy zredukowanej)
Trzustka	32,7	100
Tarczycza	24,7	70
Śledziona	24,6	85
Mózg	13,4	23
Jelita	11,5	95
Okreężnica	10,7	87
Jądro	10,5	85
Płuca	7, 9	25

Zaobserwowano zależność między wiekiem a zawartością CoQ w tkankach. U szczura stężenie wzrasta po urodzeniu osiągając wartość maksymalną w osiemnastym miesiącu, po czym spada. U ludzi maksymalny poziom w większości organów osiągany jest w wieku 20 lat (13). Zaobserwowano, że stres oksydacyjny, wysiłek fizyczny, adaptacja do zimna, czy podawanie hormonów tarczycy zwiększa poziom CoQ. Także w niektórych chorobach np. w chorobie Alzheimera stwierdzono podwyższone stężenie CoQ w mózgu (14). Równoległe ze spadkiem poziomu CoQ w miarę starzenia się obserwowano wzrost dicholu, w niektórych organach 100-krotny, podczas gdy poziom cholesterolu pozostawał niezmieniony. Spadek stężenia CoQ z wiekiem tłumaczy się m.in. rodnikową teorią starzenia się (15). Starzenie można określić także jako kumulację uszkodzeń w mitochondriach (mutacje mt-DNA). Wykazano, że koenzym Q hamuje rozwój uszkodzeń w mitochondriach (16). Ludzki mitochondrialny DNA (mt-DNA) zawiera 37 genów zaangażowanych w procesy bioenergetyczne. Głównym objawem starzenia jest spadek zdolności bioenergetycznych komórki. Terapia koenzymem Q poprawia zdolności energizujące komórki. Hamuje także powstawanie megamitochondrii, które wydają się być procesem adaptacyjnym na poziomie komórkowym przy ekspozycji na wolne rodniki (17).

Koenzym Q podany doustnie lub pozajelitowo przechodzi z plazmy do tkanek w ciągu kilku godzin. Wbudowuje się do frakcji komórek wątrobowych. Szybkość obrotu CoQ w różnych tkankach jest podobna i mieści się w zakresie 50–120 godzin (biologiczny okres półtrwania) (18).

Wydalenie egzogenego CoQ badano m.in. na świnkach morskich, które mają zdolność przyswajania CoQ₁₀. Po podaniu dożylnym Neuquinonu w dawce 0,6 mg/kg po 8 godz. stwierdzono obecność metabolitów w żółci. Głównym metabolitem był glukuronid 2,3-di-metyloksy-5-metylo-6-(5'-karboksy-3'-metylo-2'-pentylo)-1,4-benzohydrochinonu.

Taki sam związek był głównym metabolitem znajdowanym w moczu (19).

Kliniczne znaczenie CoQ

Koenzym Q został po raz pierwszy wprowadzony do praktyki klinicznej w Japonii w 1974 roku, gdzie znalazł zastosowanie w chorobach serca. Obecnie jest powszechnie stosowany w kardiomiopatiach, nadciśnieniu i chorobach krążenia (20). Zaobserwowano obniżony poziom CoQ w uszkodzeniach mięśnia sercowego. Szczególna rola CoQ wynika z jego wysokiej zawartości fizjologicznej w mięśniu sercowym, co związane jest z jego funkcją w oksydatywnej fosforylacji i podwyższaniu poziomu błonenergetycznego komórki. Podkreśla się znaczenie kardioprotekcyjne CoQ. Wykazano, że chroni LDL przed peroksydacją a utlenianie LDL wydaje się być ważnym czynnikiem aterogennym (21).

Ostatnie doniesienia wskazują na korzystne działanie CoQ₁₀ u pacjentów po transplantacji serca. Wykazano, że przeszczepom towarzyszy oksydacyjny stres, który jest redukowany przez suplementację CoQ₁₀ (22).

Niewątpliwa jest rola CoQ w leczeniu zaburzeń w łańcuchu oddechowym. Są to zaburzenia bardzo trudne do diagnozowania. Uznane są za przyczynę chorób nerwowomięśniowych (neuromiopatie). Ponieważ jednak oksydacyjna fosforylacja, w tym synteza ATP, zachodzi nie tylko w systemie nerwowomięśniowym, niedobory w łańcuchu oddechowym mogą być przyczyną różnych zaburzeń w różnych tkankach.

Wzrasta ilość dowodów na mitochondrialne dysfunkcje i oksydacyjne uszkodzenia w chorobach neurodegeneracyjnych, także w chorobie Alzheimera. W badaniach na szczurach udowodniono, że CoQ osłabia neurotoksyczne działanie kwasu 3-nitropropionowego (23). W badaniach na transgenicznym modelu choroby Huntingtona i ALS (24). Uzyskiwano, także znaczną poprawę u pacjentów z chorobą Parkinsona traktowanych CoQ₁₀ w dawce 200 mg 4 x dziennie (25). Odkryto mianowicie, że neurotoksyna 1-metylo-4-fenyl-1,2,3,6-tetrahydropirydyna (MPTP) atakująca selektywnie neurony dopaminergiczne działa przez hamowanie kompleksu I łańcucha mitochondrialnego. Selektywny spadek aktywności kompleksu I zaobserwowano w substancji czarnej i płytkach pacjentów z chorobą Parkinsona. Podawanie koenzymu Q, elektronowego akceptora kompleksu I, wpływało korzystnie na procesy mitochondrialne.

Wykazano działanie immunostymulujące CoQ₁₀ tj. wpływ na IgG i limfocyty T₄/T₈, a także poziom przeciwciał. U osób szczepionych przeciw Hepatitis B przyjmujących dodatkowo suplementację CoQ₁₀ w dawce 180 mg/dziennie wzrastał istotnie poziom przeciwciał. Po dawce 90 mg/dziennie odpowiedź była także wzmożona, ale nie istotna statystycznie (26).

Zapoczątkowano także badania nad rolą CoQ w chorobach nowotworowych. Udowodniono, że mutagenny związek 2-amino-1-metylo-6-fenylimidazo/4,5-b/pirydyna (PhIP), powstający w mięsie podczas obróbki termicznej, obniża aktywność mitochondrialnego kompleksu I. Efekt ten jest likwidowany przez suplementację CoQ₁₀ (27). Badania u 14

pacjentów z rakiem prostaty wykazały spadek masy guza i wartości markera PSA po dawkach CoQ₁₀ 600 mg/dziennie (28).

W badaniach przewlekłej toksyczności po 52 tygodniach podawanie CoQ₁₀ w dawkach do 1200 mg/kg m.c. (szczury) zaobserwowano zażółcenie skóry (szczególnie twarzy) (29).

W badaniach histopatologicznych znajdowano kryształki ubichinonu w wątrobie, w wydzielinie nosowej i tkankach, odnotowywano wzrost makrofagów i komórek fagocytarnych, nie stwierdzono wzrostu śmiertelności.

W badaniach własnych nad ochronnym działaniem koenzymu Q w narażeniu zawodowym wykazano, że CoQ₁₀ hamuje w sposób istotny statystycznie wzmożoną peroksydację lipidów u pracowników narażonych na mieszaniny rozpuszczalników w przemyśle farb i lakierów.

Piśmiennictwo u autorki

Biofarmaceutyczne aspekty leków o przedłużonym działaniu

Działanie substancji leczniczej ujawnia się po osiągnięciu jej stężenia terapeutycznego w osoczu lub tkankach zależnie od jej dystrybucji zgodnie z modelem jedno- lub dwukompartamentowym.

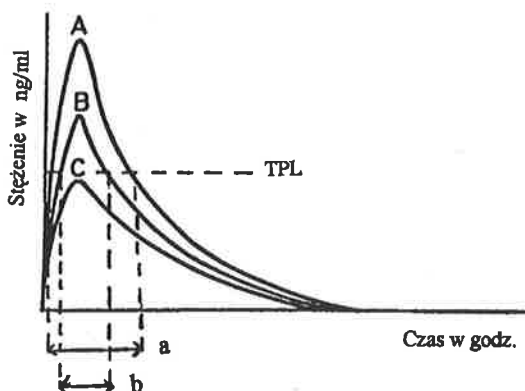
Czas trwania stężenia terapeutycznego jest uzależniony od kilku czynników biofarmaceutycznych. Jednym z nich jest dostępność biologiczna substancji leczniczej, czyli ułamek dawki wchłoniętego leku. Drugim czynnikiem jest szybkość eliminacji leku mogąca zachodzić na drodze metabolizmu lub wydalania przez nerki niezmienionego leku. Ważnym parametrem wpływającym na działanie leku jest biologiczny okres półtrwania, czyli czas po jakim pozostaje w organizmie połowa wchłoniętej dawki leku. Biologiczny okres półtrwania leku jest decydującym parametrem od którego zależy przedział dawkowania leku. W tabeli 1 przedstawiono biologiczne okresy półtrwania wybranych substancji leczniczych.

Tab. 1. Biologiczne okresy półtrwania przykładowych substancji leczniczych

Nazwa leku	Biologiczny okres półtrwania
Kortyzon	0,38
Ampicylina	1-2
Lidokaina	1,5
Gentamycyna	2
Neomycyna	3
Tetracyklina	8,5
Sulfadiazyna	16
Dwufenylohydantoina	22

Jak wynika z załączonej tabeli biologiczne okresy półtrwania leku są bardzo zróżnicowane. Żeby w osoczu utrzymywać terapeutyczny poziom leku należy dostosować przedział dawkowania leku do jego biologicznego okresu półtrwania.

Terapeutyczny poziom leku w osoczu można wydłużyć przez zwiększenie jednorazowej dawki leku. Na ryc. 1. przedstawiono poziom leku we krwi po podaniu pozanaczyniowym hipotetycznego leku.



Ryc. 1. Wpływ dawki leku na stężenie substancji leczniczej w osoczu, stężenie maksymalne, terapeutyczny poziom leku, oraz czas działania terapeutycznego

TPL – terapeutyczny poziom leku

a – czas działania leku dla dawki A

b – czas działania leku dla dawki B

Dla dawki C stężenie maksymalne nie osiągnęło poziomu terapeutycznego.

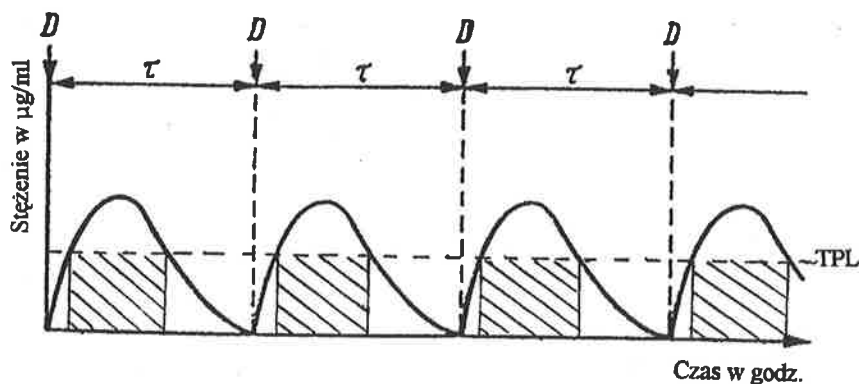
Jak wynika z załączonej ryciny zwiększenie jednorazowej dawki leku wpływa nieznacznie na wydłużenie czasu stężenia terapeutycznego substancji leczniczej. Równocześnie w znacznym stopniu wzrasta stężenie maksymalne leku mogące wchodzić już w zakres stężenia toksycznego. Utrzymywanie stężenia terapeutycznego ma istotne znaczenie, zapewnia ono efekt terapeutyczny szczególnie istotny w przypadku antybiotykoterapii.

W przypadku leków o krótkim biologicznym okresie półtrwania i stosowaniu tradycyjnego sposobu dawkowania występują okresy, w których stężenie leku znajduje się poniżej jego stężenia terapeutycznego. Taki przypadek został zobrazowany na ryc. 2.

Zapobiec temu można przez skrócenie przedziałów dawkowania leku w postaci mniejszych dawek. Im biologiczny okres półtrwania danej substancji leczniczej jest krótszy tym krótsze należy stosować przedziały dawkowania leku.

Takie same zależności między poziomem terapeutycznym leku a jego biologicznym okresem półtrwania i sposobem dawkowania, występują w przypadku podania parenteralnego leku, jak i na innych alternatywnych drogach podania. Przyjmowanie przez pacjenta mniejszych dawek leku w krótkich przedziałach dawkowania zapewnia stały poziom leku w osoczu, zapobiega występowaniu toksycznych stężeń leku i związanych z tym dzia-

łań niepożądanych. Zapewnia pacjentowi optymalny efekt terapeutyczny. Taki sposób postępowania jest jednak dla pacjenta uciążliwy i trudny do zrealizowania w praktyce. Naraża to pacjenta na duży dyskomfort, szczególnie w przypadku substancji leczniczych o krótkim biologicznym okresie półtrwania. Jest to niemożliwe do zrealizowania w czasie snu.



Ryc. 2. Zmiany stężenia leku w osoczu po podaniu wielokrotnym substancji leczniczej o krótkim biologicznym okresie półtrwania. Pola zakreskowane obrazują czas działania terapeutycznego leku.

TPL – terapeutyczny poziom leku w osoczu

τ – przedział dawkowania

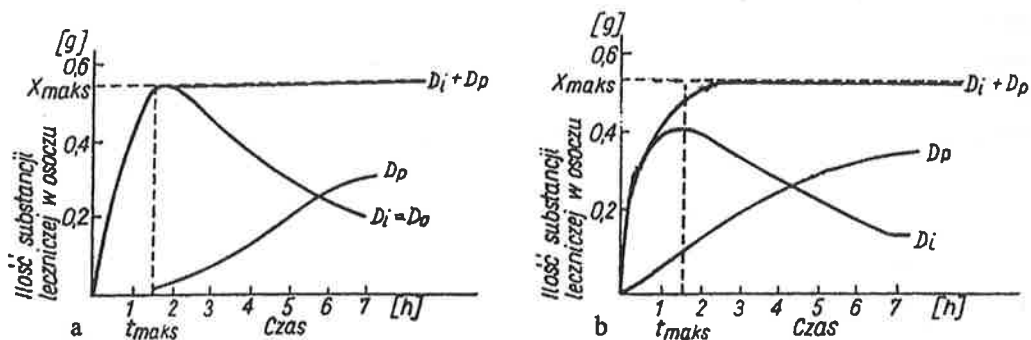
D – podanie dawki leku

Naprzeciw tym niedogodnościom wychodzi technologia postaci leku, stawiając nowym postaciom leku coraz wyższe wymagania biofarmaceutyczne. Ma to na celu zapewnienie pacjentowi maksymalnego komfortu w czasie przyjmowania leku, jak również zapewnienie optymalnego komfortu psychicznego związanego z chorobą. Dla zapewnienia efektu leczniczego stężenie leku w osoczu powinno się utrzymywać na stałym poziomie terapeutycznym. Taki stan można uzyskać przez odpowiednio zaprogramowane dawkowanie leku, polegające na podaniu dawki inicjującej i dawki podtrzymującej. Podanie dawki inicjującej ma na celu osiągnięcie w osoczu stężenia terapeutycznego leku, a za pomocą dawki podtrzymującej utrzymanie tego stężenia na osiągniętym poziomie.

Te wymagania spełniają preparaty lecznicze o kontrolowanym uwalnianiu substancji leczniczej. Dzięki z góry zaprogramowanemu przebiegu jej uwalniania, preparaty te spełniają wymagania leku o przedłużonym działaniu. Leki te podaje się, w zależności od biologicznego okresu półtrwania substancji leczniczej, 3 lub 2 razy dziennie, a najnowsze leki nawet 1 raz na dobę. W przypadku leków transdermalnych, iniekcji w postaci zawiesin olejowych, kolejną dawkę podaje się 1 raz na kilka dni.

W zależności od technologii przyrządzania tych leków rozróżnia się dwa teoretyczne mechanizmy uwalniania substancji leczniczej z preparatów o przedłużonym działaniu.

Na ryc. 3 przedstawiono teoretyczny przebieg uwalniania substancji leczniczej według dwóch zaprogramowanych schematów.



Ryc. 3. Krzywe obrazujące zmiany stężenia substancji leczniczej w osoczu w zależności od czasu, uzyskane pod wpływem dawki inicjującej D_i , pod wpływem dawki podtrzymującej D_p oraz poziomu leku uzyskany po zsumowaniu obu dawek $D_i + D_p$
a – gdy uwalnianie dawki podtrzymującej rozpoczyna się po osiągnięciu stężenia maksymalnego pod wpływem dawki inicjującej
b – gdy uwalnianie dawki podtrzymującej rozpoczyna się równocześnie z uwalnianiem dawki inicjującej.

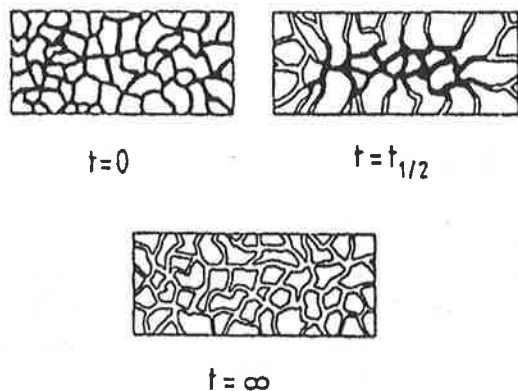
Jak wynika z ryc. 3a pod wpływem uwalniania dawki inicjującej, w osoczu zostaje osiągnięte stężenie terapeutyczne leku. Po osiągnięciu stężenia maksymalnego za pomocą dawki inicjującej, rozpoczyna się uwalnianie dawki podtrzymującej. Sumujące się stężenie leku z dawki inicjującej i podtrzymującej zapewnia utrzymanie terapeutycznego poziomu leku w krwi.

Z ryc. 3b wynika, że efekt przedłużonego działania leku można również osiągnąć jeżeli uwalnianie dawki inicjującej i podtrzymującej rozpoczyna się równocześnie. Uwalniający się lek z dawki inicjującej i podtrzymującej sumuje się, a z sumy tych stężeń uzyskujemy terapeutyczny poziom leku w krwi.

Przykładem postaci leku o przedłużonym działaniu, w którym są wyraźnie oddzielone dawka inicjująca i podtrzymująca, są tabletki płaszczone nazywane również tabletkami rdzeniowymi. W płaszczu tabletki jest zawarta dawka inicjująca substancji leczniczej, która jest oddzielona od rdzenia stanowiącego dawkę podtrzymującą, powłoczką nierozpuszczalną w soku żołądkowym, a rozpuszczalną w soku jelitowym. W żołądku uwalnia się dawka inicjująca, zapewniająca osiągnięcie stężenia terapeutycznego leku. Po przejściu rdzenia tabletki do dwunastnicy, jego otoczka ulega rozpuszczeniu dzięki czemu uwalnia się dawka podtrzymująca. Obniżające się stężenie leku pochodzące z dawki inicjującej i wzrastające jego stężenie pochodzące z dawki podtrzymującej sumują się, w wyniku czego stężenie leku utrzymuje się w pobliżu poziomu terapeutycznego, co schematycznie obrazuje ryc. 3a. Przy pomocy jednej tabletki tego typu zastępuje się dwa podania dawek jednorazowych.

Przykładem leku, w którym dawka inicjująca nie jest wyraźnie oddzielona od dawki podtrzymującej są tabletki szkieletowe nazywane również tabletkami matrycowymi.

Na ryc. 4 przedstawiono proces uwalniania substancji leczniczej z tabletki matrycowej polegający na jej wymywaniu z kanalików matrycy.



Ryc. 4. Mechanizm uwalniania substancji leczniczej przez wymywanie z kanalików tabletki matrycowej.

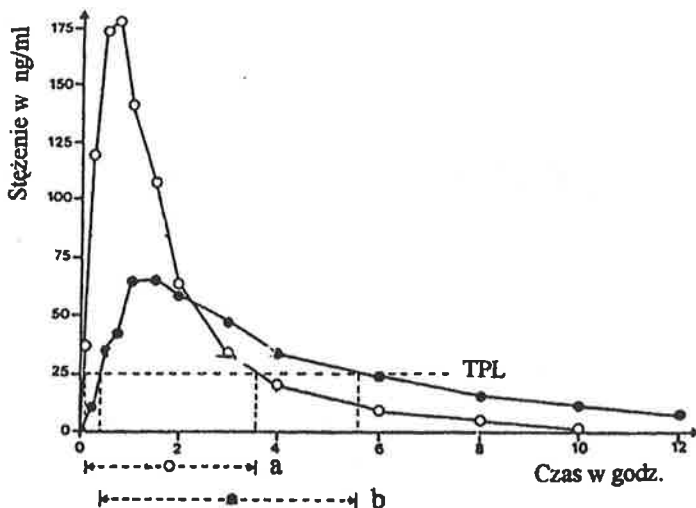
Po podaniu tabletki matrycowej następuje uwalnianie substancji leczniczej z dużej powierzchni początkowej. Dawka leku uwalniana w pierwszym okresie jest sumą dawki inicjującej i podtrzymującej. Uwalniany lek zapewnia uzyskanie poziomu terapeutycznego - ryc. 3 b. Po uwolnieniu pierwszej dawki leku, jego uwalnianie polegające na wymywaniu go z kanalików, przebiega wolniej, ale ze stałą szybkością pozwalającą na utrzymywanie stężenia terapeutycznego dzięki uwalnianiu dawki podtrzymującej. Pozwala ona na podtrzymanie stężenia leku we krwi, osiągniętego za pomocą dawki inicjującej i podtrzymującej, uwalnianych równocześnie bezpośrednio po podaniu tabletki.

Typowym przykładem wpływu leku na jego poziom we krwi może stanowić zastosowanie tabletki matrycowej z nifedipiną. Nifedipina jest blokerem kanału wapniowego i jest stosowana w nadciśnieniu tętniczym i dusznicy bolesnej. Dostępność biologiczna nifedipiny waha się w granicach 30–60%. Głównie ulega metabolizmowi w wyniku efektu pierwszego przejścia. Jej biologiczny okres półtrwania wynosi 1–2 godz. Z tego powodu po podaniu jednorazowej dawki jej czas działania jest krótki. W przypadku nadciśnienia stwarza to dla pacjenta duży dyskomfort.

Na ryc. 5 przedstawiono zmiany stężenia nifedipiny we krwi po podaniu tabletki konwencjonalnej i tabletki matrycowej o szkielecie hydrofilowym.

Po podaniu tabletki klasycznej, po ok. 20 min uzyskano maksymalne stężenie nifedipiny wynoszące 175 ng/ml, przy czym jej stężenie terapeutyczne wynosi około 25 ng/ml osocza. Stężenie terapeutyczne zostało przekroczone około siedmiokrotnie - ma to istotny wpływ na działania niepożądane nifedipiny.

Po podaniu tabletki matrycowej jej stężenie maksymalne wynosi około 70 ng/ml. Jest znacząco niższe niż w przypadku tabletki konwencjonalnej.



Ryc. 5. Stężenie nifedypiny w osoczu uzyskane po podaniu tabletki konwencjonalnej i tabletki matrycowej o szkieletcie hydrofilowym.

○—○—○—○ — poziom nifedypiny po podaniu tabletki konwencjonalnej

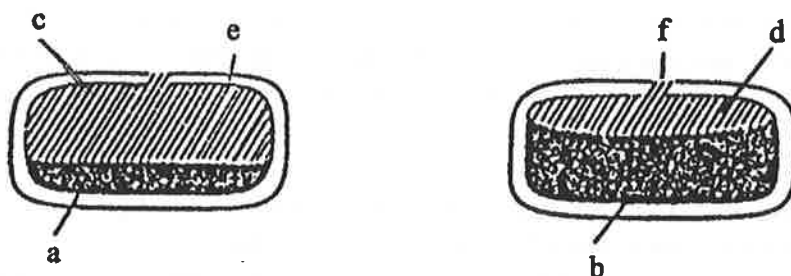
●—●—●—● — poziom nifedypiny po podaniu tabletki matrycowej o przedłużonym działaniu

a — czas działania nifedypiny po podaniu tabletki konwencjonalnej

b — czas działania nifedypiny po podaniu tabletki matrycowej

TPL — terapeutyczny poziom nifedypiny.

Po podaniu tabletki matrycowej terapeutyczny czas działania leku wynosi około 5,5 godz., a tabletki klasycznej tylko 3,5 godz. Po podaniu tabletki matrycowej stężenie nifedypiny w osoczu obniża się łagodnie, a w przypadku tabletki klasycznej spada gwałtownie. W przypadku tabletki matrycowej biologiczny okres półtrwania nifedypiny uległ wydłużeniu z 2 godz. do 4 godz.



Ryc. 6. Schemat budowy doustnego terapeutycznego systemu osmotycznego „push-pull” opartego na budowie elementarnej pompy osmotycznej — OROS.

a — kompartament „push” przed spęcznieniem

b — kompartament „push” w fazie działania preparatu

c,d — kompartament „push” przed i w fazie działania

e — błona półprzepuszczalna

f — otwór wypływowy kompartamentu „pull”.

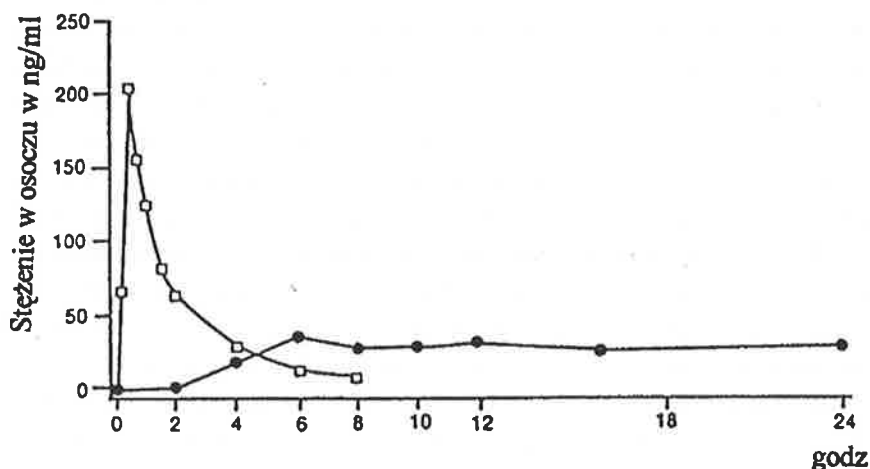
Zastosowanie tabletek o przedłużonym działaniu pozwala zapobiegać wysokim stężeniom leku we krwi oraz na łagodne ich zmiany. Pacjent unika szeregu niepożądanych działań leku związanych z jego stężeniem w surowicy, między innymi znacznie ulega odciążeniu wątroba, daje to pacjentowi znaczny komfort w porównaniu ze stosowaniem klasycznych tabletek. Matrycowe tabletki o przedłużonym działaniu przyjmuje się zwykle dwa razy dziennie.

Większą wygodę w stosowaniu nifedipiny uzyskano po zastosowaniu preparatu opartego na działaniu elementarnej pompy osmotycznej (OROS) typu push-pull. Budowę wymienionego preparatu i w fazie jego działania przedstawiono na ryc. 6.

Pęczniące i osmotycznie czynne substancje pomocnicze zawarte w kompartmentcie wytłaczającym „push” ułatwiają wytłaczanie powstającego roztworu nifedipiny z kompartmentu dozującego „pull”. Uwalnianie substancji leczniczej z tego preparatu jest zgodne z kinetyką zerowego rzędu, co zapewnia równomierne dawkowanie uwalnianej substancji leczniczej.

Na ryc. 7 przedstawiono poziom nifedipiny w osoczu uzyskany po zastosowaniu jej w preparacie typu OROS w porównaniu z poziomem tej substancji leczniczej podanej w postaci konwencjonalnej tabletki.

Jak wynika z ryc. 7 po podaniu tabletki typu OROS stężenie nifedipiny utrzymuje się w osoczu na poziomie około 25 ng/ml w ciągu 24 godz. Nie obserwuje się też piku stężenia maksymalnego. Stosowanie tabletek tego typu zapewnia pacjentowi optymalny komfort, tak pod względem zażywania jak i działania leku.



Ryc. 7. Poziom leku w osoczu po podaniu doustnego terapeutycznego systemu osmotycznego „push-pull” zawierającego 60 mg nifedipiny w porównaniu do poziomem leku uzyskanego po podaniu dwóch kapsułek konwencjonalnych zawierających po 10 mg tej substancji leczniczej.

□—□ — poziom nifedipiny po podaniu kapsułki klasycznej

●—● — poziom nifedipiny po podaniu doustnego terapeutycznego systemu osmotycznego „push-pull”.

Stężenie terapeutyczne nifedipiny po zastosowaniu omawianego preparatu pojawia się dopiero po około 5–6 godz. od podania. Ten niedobór stężenia nifedipiny w osoczu można uzupełnić podaniem dawki inicjującej za pomocą tabletki lub kapsułki z nifedipiną. Tego typu leki są jednak stosowane przez pacjentów systematycznie, wtedy resztkowe stężenie z poprzedniej dawki sumuje się z początkowym stężeniem dawki następnej.

Porównując stężenie leku w osoczu uzyskane za pomocą tabletki typu OROS oraz tabletki konwencjonalnej, wyraźnie widać zalety stosowania leków o kontrolowanym uwalnianiu substancji leczniczej dzięki czemu wykazują przedłużone działanie.

Przedstawione metody uzyskiwania przedłużonego działania nifedypiny są rozwiązaniami technologicznymi stosowanymi dla wielu substancji leczniczych o krótkim biologicznym okresie półtrwania. Tego typu tabletki są powszechnie stosowane z dobrym efektem terapeutycznym. W przypadku nifedipiny znane są jeszcze inne rozwiązania technologiczne np. tabletki, w których dawka inicjująca jest wydzielona w szybko rozpadającym się płaszczu tabletki, a dawka podtrzymująca w wolno rozpadającym się rdzeniu tabletki; jak również tabletki zawierające dawkę leczniczą nifedipiny oraz dawkę uzupełniającą, z której nifedypina uwalnia się dopiero końcowym odcinku jelita cienkiego.

Przedstawione rozwiązania technologiczne uzyskiwania przedłużonego działania substancji leczniczej, oprócz zalet które tu omówiono, nie stanowią jednak idealnego rozwiązania pod względem biofarmaceutycznym. Przytoczone tu ilościowe wyniki badań w postaci wykresów są wartościami uśrednionymi, uzyskanymi z pomiarów przeprowadzonych na wielu pacjentach lub ochotnikach.

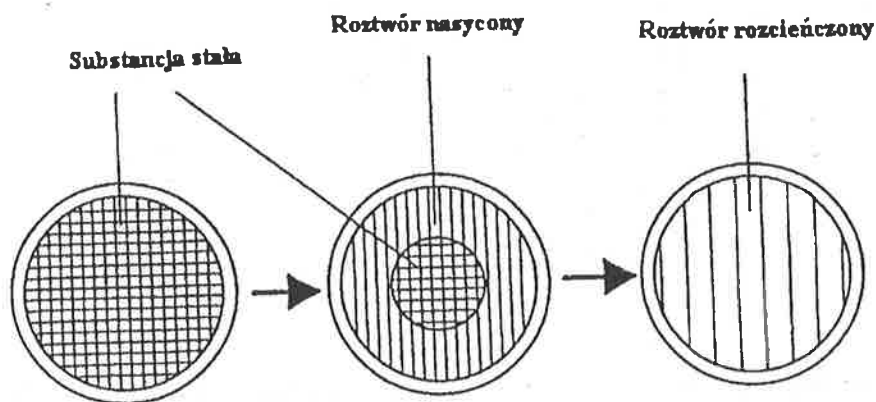
Dostępność biologiczna substancji leczniczej czyli ułamek wchłoniętej dawki leku zależy od wielu czynników. Na wchłanianie leku wpływają czynniki osobnicze takie jak wiek, płeć, perystaltyka przewodu pokarmowego, odczyn soków trawiennych, stan śluzówki itp. Na wchłanianie leku wywierają również wpływ czynniki zewnętrzne. Do nich należy rodzaj spożytego pokarmu i jego ilość, a także ilość przyjętych płynów itp. Na wchłanianie leku wywiera również wpływ pasaż tabletek w przewodzie pokarmowym oraz przemieszczanie się tabletki w treści pokarmowej. W czasie pasażu tabletka może być zawieszona w treści przewodu pokarmowego lub przemieszczać się bezpośrednio przy powierzchni błony śluzowej. Od umiejscowienia tabletki w świetle przewodu pokarmowego droga dyfuzji substancji leczniczej do błony śluzowej, gdzie ulega wchłanianiu, jest zróżnicowana. Stężenie uwolnionej substancji leczniczej w treści pokarmowej jest najwyższe przy powierzchni tabletki i maleje wraz z odległością od niej. Ma to istotny wpływ na ilość wchłoniętej substancji leczniczej na jednostkę czasu i równoczesny poziom substancji leczniczej w osoczu.

Biorąc pod uwagę wymienione czynniki osobnicze, zewnętrzne oraz samo przemieszczanie się tabletki w przewodzie pokarmowym, stwierdzić można, że proces wchłaniania substancji leczniczej jest złożony i zależy od wielu uwarunkowań. Pod wpływem tych czynników wchłanianie substancji leczniczej u poszczególnych osób jest zróżnicowane. Efektem tego jest duży rozrzut stężeń substancji leczniczej w osoczu u poszczególnych

pacjentów. Na czynniki indywidualne, od których zależy wchłanianie substancji leczniczej nie można wpływać, a na czynniki zewnętrzne w niewielkim stopniu, gdyż zależą od przyzwyczajeń pacjentów.

Poszukując rozwiązań technologicznych zapewniających bardziej równomierne stężenie substancji leczniczej, w treści przewodu pokarmowego zastosowano mikrosfery jako jej nośniki. Do tego nadają się przede wszystkim mikrosfery o kontrolowanej szybkości uwalniania substancji leczniczej. Należą tu mikrotabletki, mikrokapsułki, peletki, granulaty.

Mikrosfery mają zwykle średnicę 0,5–2 mm i są powleczone błoną półprzepuszczalną utworzoną z polimerów nierozpuszczalnych w wodzie. W skład rdzeni mikrosfer wchodzi substancja lecznicza oraz rozpuszczalne w wodzie substancje pomocnicze. Substancje pomocnicze spełniają równocześnie rolę solubilizatorów substancji leczniczej. Substancja lecznicza w rdzeniu mikrosfer może występować w postaci roztworu stałego lub zawiesiny. Schemat budowy i mechanizm uwalniania substancji leczniczej z mikrosfer przedstawiono na ryc. 8.



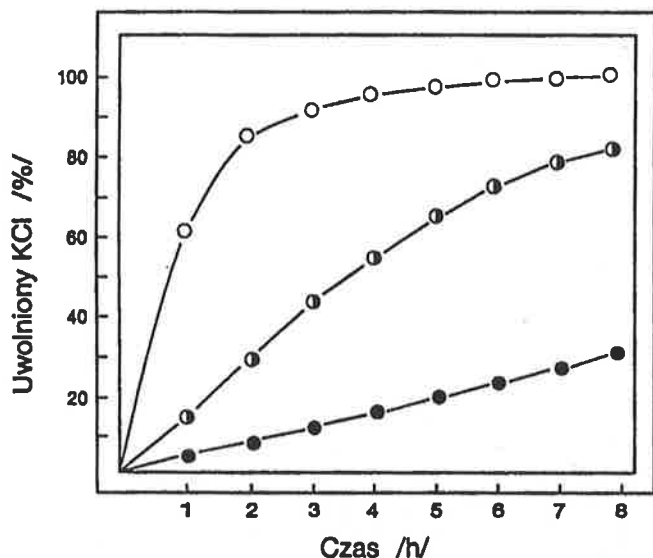
Ryc. 8. Budowa mikrosfery i mechanizm uwalniania substancji leczniczej. Pod wpływem wnikałej wody następuje rozpuszczanie substancji leczniczej w rdzeniu i jej dyfuzja przez błonę półprzepuszczalną.

W środowisku wodnym dyfundująca woda przez błonę półprzepuszczalną, rozpuszcza jej rdzeń tworząc roztwór nasycony o wysokim ciśnieniu osmotycznym. Z tego roztworu substancja lecznicza dyfunduje, zgodnie z pierwszym prawem dyfuzji Ficka, do treści przewodu pokarmowego.

Mikrosfery zamyka się w twardych kapsułkach żelatynowych lub poddaje tabletkowaniu z dodatkiem substancji pomocniczych. W przewodzie pokarmowym po rozpadzie kapsułki lub tabletki, mikrosfery ulegają równomiernemu rozproszeniu w treści przewodu pokarmowego. Zapewnia to stosunkowo równomierne rozłożenie stężenia uwalnianej substancji leczniczej i jej równomierne wchłanianie przez błonę śluzową, a także zmniej-

szenie rozrzutu stężeń substancji leczniczej w osoczu i zwiększa efekt terapeutyczny. Na ryc. 9 przedstawiono przykład szybkości uwalniania chlorku potasowego z peletek powleczonych powłoczką z Eudragitu RS o różnej grubości.

Analizując przebieg uwalniania chlorku potasowego (ryc. 9) stwierdzamy, że szybkość tego procesu można regulować za pomocą grubości nałożonej powłoczki – jest on odwrotnie proporcjonalny do jej grubości. Przez zmieszanie mikrosfer o różnej grubości powłoczki, można sporządzić postać leku o przewidzianej szybkości uwalniania substancji leczniczej. Dawka substancji leczniczej zawarta w mikrosferach nie powleczonych lub powleczonych cienką błoną półprzepuszczalną stanowi dawkę inicjującą, a zawarta w mikrosferach z grubsza warstwą polimeru stanowi dawkę podtrzymującą.



Ryc. 9. Wpływ grubości otoczki z Eudragitu RS na szybkość uwalniania chlorku potasowego z peletek.

○ – 9 μm; ◐ – 18 μm; ● – 32 μm grubości.

Zastosowanie mikrosfer do kontrolowanego uwolnienia substancji leczniczej ma tę zaletę, że uwalnianie odbywa się ze stałej powierzchni czyli przebiega równomiernie.

Pod wpływem dyfundującej wody przez powłoczkę mikrosfer, następuje rozpuszczanie substancji leczniczej i substancji solubilizujących. Dzięki temu stężenie substancji leczniczej jest praktycznie równe stężeniu roztworu nasyconego lub utrzymuje się w jego pobliżu. Między tym roztworem stanowiącym kompartment donorowy a treścią pokarmową stanowiącą kompartment akceptorowy utrzymuje się stała różnica stężeń substancji leczniczej, gdyż tyle substancji ile zostaje uwolnionej przechodzi do roztworu dzięki dalszemu jej rozpuszczaniu przez wnikaającą wodę, wobec tego gradient stężeń między kompartmentem donorowym i akceptorowym pozostaje stały. Dzięki temu, że stężenie początkowe w

dowolnym odcinku czasu pozostaje wartością stałą, obserwujemy uwalnianie substancji leczniczej zgodnie z procesem kinetycznym zerowego rzędu, a więc w jednakowych odcinkach czasu uwalniają się jednakowe ilości substancji leczniczej. Zapewnia to stały poziom leku we krwi.

O znaczeniu uwalniania substancji leczniczej według kinetyki zerowego rzędu świadczy zaznaczanie tego faktu w nazwie leku. Niektórzy producenci po nazwie firmowej leku dodają indeks literowy ZOK (*zero order kinetic*), podkreślając w ten sposób, że preparat jest wyprodukowany według najnowszej technologii.

Uwalnianie substancji leczniczej z peletek odbywa się zgodnie ze schematem teoretycznym przedstawionym na ryc. 3b. Po podaniu, poziom terapeutyczny leku zostaje osiągnięty przez wchłanianie sumy dawki inicjującej i równocześnie z nią uwalnianej dawki podtrzymującej. Poziom ten pozostaje podtrzymywany przez stałe uwalnianie dawki podtrzymującej.

Zastosowanie mikrosfer w technologii postaci leku ma jeszcze jedną istotną zaletę. Mikrosfery ulegają rozproszeniu w całym świetle przewodu pokarmowego, a uwolniona substancja lecznicza ulega rozproszeniu w dużej objętości treści pokarmowej. Jej stężenie w treści pokarmowej jest niskie, dzięki temu ulega zminimalizowaniu działanie drażniące substancji leczniczej na śluzówkę przewodu pokarmowego. Ma to istotne znaczenie, gdyż pozwala na uniknięcie jednego z działań niepożądanych substancji leczniczej.

Stosowanie mikrosfer jest jedną z tendencji w rozwoju nowoczesnych postaci leku.

Piśmiennictwo u autora.

SPIS TREŚCI

Wspomnienie o Profesorze Zenonie Olszewskim	4
Uroczystość jubileuszowa w półwiecze działalności Polskiego Towarzystwa Farmaceutycznego na Dolnym Śląsku	9
<i>Kazimierz Gąsiorowski</i> Patofizjologia łagodnego przerostu gruczołu krokowego	11
<i>Ryszarda Żabska</i> Wczesne wykrywanie nowotworów	16
<i>Zdzisław Machoń, Beata Rostkowska-Nadolska</i> Aktualny stan badań nad lekami przeciwko chorobie Alzheimer	20
<i>Anna Długosz</i> Biochemiczne funkcje i kliniczne zastosowanie koenzymu Q ₁₀	28
<i>Aleksander A. Kubis</i> Biofarmaceutyczne aspekty leków o przedłużonym działaniu	35



PŁYN

*PASSIBIL® zawiera
wyciąg z mitorzębu
japońskiego
(Ginkgo biloba),
głogu i męczennicy.*

- Poprawia pamięć i koncentrację
- Działa kardiotonicznie i uspokajająco
- Pomocny w leczeniu nerwic i bezsenności
- Poprawia krążenie
mózgowe
- Zapobiega:
 - szumowi
i dzwonieniu
w uszach
 - zawrotom
głowy
 - zaburzeniom
widzenia
 - uczuciu
zimnych
kończyn



PRZEDSIĘBIORSTWO PRODUKCJI FARMACEUTYCZNEJ HASCO-LEK
51-131 WROCŁAW, UL. ŻMIGRODZKA 242



US PHARMACIA

*J*esteśmy nowym przedsiębiorstwem farmaceutycznym, które korzystając z doświadczeń farmacji amerykańskiej, wytwarza wysokiej jakości leki służące pacjentom w POLSCE.

Wartości Firmy

- Wysoka jakość i skuteczność terapeutyczna wprowadzanych leków
- Odpowiedzialność – system zapewniania jakości oparty na GMP, zachowanie obowiązujących standardów
- Aktywna współpraca ze środowiskiem medycznym i farmaceutycznym
- Nowy model podejścia do farmacji – elastyczność działania, szybkie reagowanie na zmiany, ciągły rozwój i doskonalenie

