



gabinet

czasopismo specjalistyczne
kwartalnik

GP

prywatny

leczenie nauka praktyka

Racjonalne kojarzenie leków przeciwbólowych

s. 06

Leczenie skojarzone nadciśnienia tętniczego

s. 10

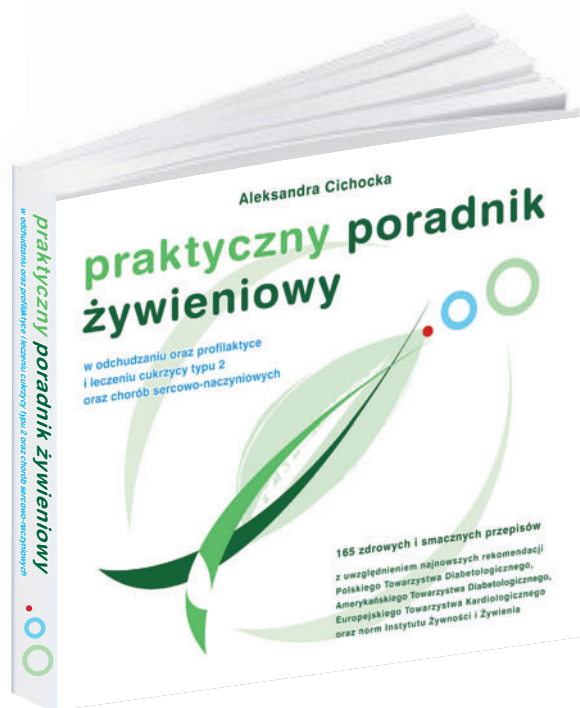
Depresja jako choroba i problem społeczny

s. 26



Praktyczny poradnik żywieniowy w odchudzaniu oraz profilaktyce i leczeniu cukrzycy typu 2 oraz chorób sercowo-naczyniowych

PRZYDATNY W PRAKTYCE LEKARZA RODZINNEGO



165 zdrowych i smacznych przepisów

z uwzględnieniem najnowszych rekomendacji Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego, Amerykańskiego Towarzystwa Diabetologicznego, Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego oraz norm Instytutu Żywności i Żywienia

„Praktyczny Poradnik Żywieniowy” Aleksandry Cichockiej doczekał się drugiego wydania już dwa lata po obecności w księgarniach i fakt ten należy powitać z radością i satysfakcją.

Przedstawiono w nim w sposób maksymalnie przejrzysty, praktyczny i bardzo atrakcyjny wizualnie szereg przepisów na potrawy, nierzadko bardzo oryginalne, których spożywanie wspomaga regulację przemiany materii w sposób pozwalający utrzymać masę ciała, a także zapobiegać chorobom układu krążenia.

prof. nadzw. dr hab. n. med. Leszek Czupryniak
Prezes Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego

Książka jest zbiorem wielu przepisów kulinarnych łatwych do realizacji w naszych warunkach. Są one dostosowane do nawyków żywieniowych w Polsce.

Książka, napisana przystępnym językiem, zawiera wszystkie nowoczesne trendy leczenia żywieniowego chorych na cukrzycę i jest jedną z niewielu pozycji w Polsce o walorach zarówno praktycznych, jak i naukowych.

prof. dr hab. n. med. Waldemar Karnafel
Wojewódzki Konsultant ds. Diabetologii,
kierownik Katedry i Kliniki Gastroenterologii i Chorób Przemiany Materii I Wydziału Lekarskiego
Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

OGŁOSZENIE WYDAWCY



„Gabinet Prywatny”

Redaguje zespół:

Redaktor Naczelny: dr n. med. Paweł Lewek, plewek@medyk.com.pl**Sekretarz Wydawnictwa:**

Alicja Paciorek-Kolbus, apkolbus@medyk.com.pl

Przewodniczący Rady Redakcyjnej:

prof. dr hab. med. Przemysław Kardas

Rada Redakcyjna:

dr n. med. Jacek Danowski (Łódź)

prof. dr hab. med. Sławomir A. Dutkiewicz (Warszawa)

prof. dr hab. med. Andrzej Dyduzyński (Warszawa)

prof. dr hab. med. Zbigniew Gaciong (Warszawa)

prof. dr hab. med. Przemysław Jałowiecki (Sosnowiec)

prof. dr hab. med. Maciej Kolban (Szczecin)

prof. dr hab. med. Jerzy Korewicki (Warszawa)

prof. dr hab. med. Eugeniusz Kucharz (Katowice)

prof. dr hab. Grzegorz Opolski (Warszawa)

prof. dr hab. med. Leszek Pączek (Warszawa)

prof. dr hab. med. Aleksander Sieroń (Bytom)

prof. tit. Wanda Smorągiewicz PhD (UQAM-Montreal)

prof. dr hab. med. Henryk Skarżyński (Warszawa)

prof. dr hab. med. Jerzy Szaflik (Warszawa)

doc. dr hab. n. farm. Róża Wiśniewska (Białystok)

prof. dr hab. med. Barbara Krupa-Wojciechowska (Gdańsk)

prof. dr hab. med. Jerzy Woy-Wojciechowski (Warszawa)

prof. dr hab. med. Edward Zawisza (Warszawa)

Dział reklamy i ogłoszeń:

Monika Strzałkowska (kierownik działu), mstrzalkowska@medyk.com.pl

Wioleta Banaszek-Gierek, wgierek@medyk.com.pl

Dział graficzny: Aleksandra Peczo**Sekretariat:** Danuta Chojnacka (kierownik)**Główna księgowa:** Elżbieta Nurzyńska**Redakcja:**

Skwer Ks. Kard. S. Wyszyńskiego 5/54

01-015 Warszawa, Polska

tel./fax: 22 666 43 32; 22 664 04 51

e-mail: gp@medyk.com.pl

Infolinia: 801 55 45 42 (linia ulgowa)

Wydawca: Medyk Sp. z o.o.**Dyrektor Naczelny:** Piotr Doroba

01-015 Warszawa, Skwer Ks. Kard. S. Wyszyńskiego 5/54

www.medyk.com.pl, e-mail: poczta@medyk.com.pl

**ISSN 1230-4719**

Copyright: Medyk Sp. z o.o.

Redakcja nie ponosi odpowiedzialności za treść zamieszczonych reklam, ogłoszeń i artykułów sponsorowanych. Wydawca ma prawo odmówić zamieszczenia reklam i ogłoszeń, jeżeli ich treść lub forma są sprzeczne z charakterem pisma lub interesem wydawcy. Przedruk, kopiowanie lub powielanie w jakiegokolwiek formie, w części lub całości, bez pisemnej zgody wydawcy jest zabronione.

Przed publikacją artykułu redaktor naczelny może w uzasadnionych przypadkach zasięgnąć opinii członka Rady. Redakcja zastrzega sobie prawo dokonywania skrótów oraz poprawek stylistycznych.

zdjęcie na I stronie okładki: © Depositphotos.com/kjparketer

„Nie ma prawdziwej wolności bez wolnych zawodów”

Jacek Danowski 1992



leczenie nauka praktyka

Nasza misja

Udostępnienie lekarzom różnych specjalności forum wzajemnej wymiany rzetelnych faktów i dobrze przemyślanych opinii na temat praktyki medycznej, osiągnięć nauki i działania systemu opieki zdrowotnej.

Nasze tradycje

„Gabinet Prywatny” powstał w roku 1993 jako miesięcznik specjalistyczny adresowany do lekarzy praktykujących prywatnie we własnych gabinetach lub niepublicznych ZOZ-ach. Wydawcą jest prywatna polska firma Medyk sp. z o.o. założona w 1990 roku przez lekarzy i dziennikarzy medycznych dwutygodnika studenckiego „Nowy Medyk” – istniejącego w latach 1953-1990 jednego ogólnopolskiego czasopisma młodzieży medycznej.

Nasze credo: Medicus medici amicus est**Gabinet Prywatny**
– domena lekarzy aktywnych!**Prenumerata**

Cena pojedynczego numeru 12,50 zł brutto

Cena w prenumeracie 4 numery 50 zł brutto

(w powyższych cenach zawarty jest podatek VAT 5%)

Prenumeratę można zamówić:

telefonicznie: 801 55 45 42

e-mailowo: prenumerata@gabinetprywatny.com.pl

ze strony: www.gabinetprywatny.com.pl

Konto bankowe:

PKO BP INTELIGO

16 1020 1185 0000 4002 0088 9766

Nakład do 10 000 egz.

**Ministerstwo Nauki
i Szkolnictwa Wyższego****3 punkty naukowe za publikację dla czasopisma „Gabinet Prywatny”**

W NUMERZE:

KARDIOLOGIA

- 12** Leczenie skojarzone nadciśnienia tętniczego – miejsce dla połączenia antagonistów receptora angiotensyny i diuretyku
prof. dr hab. n. med. Zbigniew Gaciong

FARMAKOTERAPIA

- 06** Racjonalne kojarzenie leków przeciwbólowych
mgr farm. Michał Pstrągowski
- 18** Aerozole w leczeniu bólu gardła
mgr farm. Joanna Krajewska
- 26** Depresja jako choroba i problem społeczny
Michał Abendrot

- 34** Formy leków i związek postaci leku z jego przyswajaniem
mgr farm. Karolina Skoczyńska,
mgr farm. Aleksandra Baran

- 54** Pielęgnacja skóry dziecka atestowanymi kosmetykami
dr n. med. Róża Czabak-Garbacz,
mgr Weronika Stasiuk, Tomasz Sawicki

NIELEGALNY OBRÓT

- 46** Niebezpieczne „odchudzanie”: główki tasiemca nieuzbrojonego
mgr Oleg Burdzenia

PRAWO

- 64** Błędy lekarskie
Rozmowa z adwokatem Lesławem Świstuniem

ZAMÓW PRENUMERATĘ „GABINETU PRYWATNEGO”

www.medyk.com.pl lub zadzwoń 801 55 45 42

Za prenumeratę „Gabinetu Prywatnego”
otrzymuje się 5 pkt edukacyjnych

Za opublikowanie artykułu w „Gabinecie Prywatnym”
autor otrzymuje 20 pkt edukacyjnych

Drodzy Czytelnicy!

W końcu doczekaliśmy się zimy, podobnie jak nasi Czytelnicy doczekali się czwartego z kolei numeru „Gabinetu Prywatnego”. A w nim jak zwykle porcja wiadomości z wielu dziedzin medycyny, które powinny zaciekawić każdego lekarza i nie tylko. W pierwszej kolejności wymienię artykuł prof. Zbigniewa Gacionga, który specjalnie dla GP omówił miejsce kombinacji antagonistów receptora angiotensyny i diuretyku w terapii nadciśnienia tętniczego, przytaczając badania kliniczne mające wpływ na nasze codzienne decyzje przy łóżku pacjenta bądź w gabinecie. Przypomniał również zasady kojarzenia poszczególnych grup leków hipotensyjnych. Jeżeli istniały wątpliwości, jakie leki stosować u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i tętniakiem aorty bądź u osób rasy czarnej chorujących na nadciśnienie – rozwiąć możecie je Państwo szukając odpowiedzi w niniejszym numerze.

Z pracy mgr Karoliny Skoczyńskiej i mgr Aleksandry Baran można z kolei dowiedzieć się, jak bardzo na przestrzeni lat zmieniły się formy leków. Dziś tabletki to nie tylko substancje lecznicze i pomocnicze zamknięte w jedną całość, ale wyspecjalizowane formy leków, z których ODT i FDT brzmią najbardziej obco. Skróty te rozszyfrować można zagłębiając się w lekturę wspomnianego artykułu.

O zapomnianych, acz powracających w formie niebezpiecznych terapii, pasożytach pisze mgr Oleg Burdzenia. W swoich dywagacjach na temat cudownych diet wspomina wybitną śpiewaczkę Marię Callas. O co była podejrzewana w dniach swojej świetności, dowiecie się Państwo z jego tekstu. Oprócz tego autor szczegółowo przypomina, czego można się obawiać ze strony internetowych cudownych metod na odchudzanie.

„Gabinet Prywatny” daje również szansę młodym adeptom sztuki medycznej – student Michał Abendrot pod okiem dr Katarzyny Paradowskiej opisał dla nas współczesne metody leczenia depresji, wspominając również jak w leczeniu tej dolegliwości można wykorzystać najdroższą przyprawę świata.

O analgezi multimodalnej informuje mgr Michał Pstrągowski, przywołując za przykład połączenie kodeiny i paracetamolu.

Z adwokatem Lesławem Świstuniem staramy się odpowiedzieć na pytanie, kiedy przysługuje pacjentowi odszkodowanie za błąd lekarski. Oddając w Państwa ręce nowy numer „Gabinetu Prywatnego”, życzę, aby wiosna w tym roku nie kazała czekać na siebie tak długo jak zima.

Miłej lektury!
dr n. med. Paweł Lewek

Racjonalne kojarzenie leków przeciwbólowych

The rational combining of analgesic drugs

mgr farm. Michał Pstrągowski

Zakład Farmakodynamiki, Wydział Farmaceutyczny WUM

kierownik zakładu: dr n. farm. Magdalena Bujalska-Zadrożny

Oddano do publikacji: 14.12.2013 [PDF](#) FULL-TEXT www.gabinetprywatny.com.pl

■ **Streszczenie:** Szacuje się, iż 42% pacjentów leczonych z powodu różnych dolegliwości nie uzyskuje zadowalającego wyniku leczenia. Co więcej, pomimo istnienia jednolitych wytycznych zawartych w trójstopniowej drabinie analgetycznej, część rozwiązań terapeutycznych zwiększa ryzyko poważnych działań niepożądanych, m.in. ze strony przewodu pokarmowego lub układu krążenia. Dlatego też obecnie coraz większą wagę przykłada się do racjonalnego kojarzenia leków przeciwbólowych. Wśród preparatów wykazujących szeroki margines bezpieczeństwa, zwłaszcza u pacjentów kardiologicznych, wymienia się m.in. paracetamol oraz łagodne leki opioidowe, w tym kodeinę. Leki te odznaczają się odmiennym mechanizmem działania, dlatego ich jednoczesne stosowanie nie będzie zwiększało ryzyka groźnych powikłań narządowych. Potwierdzono, iż kombinacja paracetamolu i kodeiny jest skuteczna w dolegliwościach o średnim lub dużym stopniu nasilenia (np. po ekstrakcji zęba w bólu pourazowym). **Słowa kluczowe:** drabina analgetyczna, paracetamol, kodeina, ból, działania niepożądane, terapia skojarzona, mechanizm działania.

■ **Abstract:** It is estimated that 42 percent of patients suffering from various types of pain not obtain the satisfactory treatment. Furthermore, despite of the guidelines contained in the three-step analgesic ladder, it is demonstrated that part of solutions are associated with high risk of serious adverse reactions. Among the analgesic drugs exhibiting the wide margin of safety i. a. in patients with gastrointestinal or cardiovascular diseases, it should be mentioned about paracetamol and codeine. These drugs possess different mode of action, therefore the concomitant use are not correlated with higher risk of side effects. It was confirmed that the combination of paracetamol and codeine is effective for symptoms of moderate or high severity (eg after tooth extraction or post-traumatic pain). **Key words:** analgesic ladder, paracetamol, codeine, pain, adverse drug reactions, combination therapy, mode of action

Wprowadzenie

W ocenie specjalistów, ból – definiowany jako subiektywnie przykre wrażenie zmysłowe i emocjonalne, powstające pod wpływem bodźców uszkodzających tkankę – jest piątym (po wartościach ciśnienia tętniczego, częstości akcji serca, temperaturze ciała i liczbie oddechów) objawem o zasadniczym znaczeniu dla zdrowia (*vital sign*) i jakości życia pacjenta. Nie bez przyczyny więc właściwe postępowania

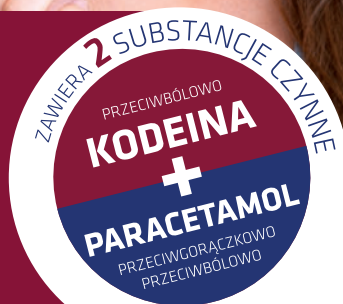
nie terapeutyczne w ostrych i przewlekłych zespołach bólowych ma kluczowe znaczenie z punktu widzenia praktyki lekarzy wszystkich specjalności. Obecnie statystyki takiego leczenia nie napawają jednak optymizmem. Szacuje się, iż co najmniej 42% wszystkich pacjentów nie uzyskuje zadowalającej analgezji zgodnie z zaleconymi standardami (w przypadku wyspecjalizowanych ośrodków, np. poradni leczenia bólu, wartości te są nieco niższe i kształtują się

SILNIE PRZECIWBÓLOWO



talvosilen®

- połączone działanie kodeiny i paracetamolu zwalcza ból o średnim i dużym natężeniu
- formuła leku zapewnią długotrwały i silny efekt przeciwbólowy



Orientacyjna cena w aptece: Talvosilen® 20 tabletek - ok. 10 zł, Talvosilen® forte 10 kapsułek - ok. 11 zł

Talvosilen®. Skład: 1 tabletkę zawiera 500 mg paracetamolu i 20 mg fosforanu kodeiny. Talvosilen® forte. Skład: 1 kapsułka zawiera 500 mg paracetamolu i 30 mg fosforanu kodeiny. Działania: Preparat łączy w sobie działanie paracetamolu i kodeiny. Paracetamol działa przeciwbólowo i przeciwgorączkowo, głównie przez hamowanie aktywności cyklooksygenazy prostaglandynowej w ośrodkowym układzie nerwowym (nie upośledza aktywności w tkankach obwodowych). Kodeina działa przeciwbólowo przez wiązanie z receptorami opioidowymi w ośrodkowym układzie nerwowym. Połączenie paracetamolu z kodeiną powoduje dłuższe i silniejsze działanie przeciwbólowe, w porównaniu z działaniem każdego składnika oddzielnie. Wskazania: Bóle o średnim i dużym nasileniu nieustępujące po zastosowaniu leków przeciwbólowych o działaniu obwodowym. Przeciwwskazania: Nadwrażliwość na paracetamol, kodeinę lub pozostałe składniki preparatu, ciężka niewydolność wątroby lub nerek, wrodzony niedobór dehydrogenazy glukozo-6-fosforanowej, zaburzenia świadomości, astma oskrzelowa lub przewlekłe choroby układu oddechowego z zaburzeniami oddychania, zwiększone ciśnienie wewnątrzczaszkowe. Uzależnienie od opioidowych leków przeciwbólowych. Jednocześnie stosowanie leków o działaniu agonistyczno-antagonistycznym (buprenorfina, nalbufofina, pentazonina). I trymestr ciąży i okres karmienia piersią. Dzieci do ukończenia 12.r.z. Preparat nie powinien być stosowany u pacjentów odkrzuszkających wydzielinę. Środk ostrożności: Ostrożnie stosować u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby lub nerek, z zespołem Gilberta oraz u pacjentów w podeszłym wieku. Zachować ostrożność u pacjentów po urazach głowy oraz u pacjentów w przeszłości uzależnionych od opioidów. Kodeina może wywołać napad kolki u pacjentów z kamicią żółciową lub moczoową oraz zatrzymanie moczu u pacjentów z przerostem gruczołu krokowego. Stosowanie preparatu przez pacjentów nadużywających alkoholu oraz głodzonych zwiększa ryzyko uszkodzenia wątroby. Cięża i okres karmienia piersią: Preparat jest przeciwwskazany w I trymestrze ciąży. W II i III trymestrze ciąży można stosować pojedyncze dawki preparatu jedynie w zdecydowanej konieczności – stosowanie kodeiny w III trymestrze ciąży może być przyczyną zespołu odstawiennego u noworodka, niezależnie od dawki; stosowanie kodeiny w okresie okołoporodowym może spowodować zahamowanie osrodka oddechowego u noworodka. Kodeina przenika do mleka matki – w okresie karmienia piersią podawanie leku jest przeciwwskazane. Działania niepożądane: **Zaburzenia żołądka i jelit:** Bardzo często: nudności, wymioty, zaparcia. Niezbyt często: suchota błony śluzowej jamy ustnej. Rzadko: zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (transaminaz); **Zaburzenia układu nerwowego:** Bardzo często: zmęczenie, łagodne bóle głowy. Często: lekka senność. Niezbyt często: zaburzenia snu. **Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:** Niezbyt często: świąd, rumień, wysypka, pokrzywka. Rzadko: ostre reakcje alergiczne łącznie z zespołem Stevensa-Johnsona. **Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia:** Niezbyt często: skurczenie oskrzeli. Bardzo rzadko: skurcz oskrzeli. **Obrzęk płuc może wystąpić przy dużych dawkach, zwłaszcza u pacjentów z istniejącymi poprzednio zaburzeniami czynności płuc.** **Zaburzenia naczyniowe:** Podczas przyjmowania dużych dawek dochodzi często do obniżenia ciśnienia krwi i omdlenia; **Zaburzenia ucha i błędnika:** Niezbyt często: szumy uszne; **Zaburzenia krwi i układu chłonnego:** Rzadko: małopłytkowość, leukopenia. Bardzo rzadko: agranulocytoza, pancytopenia; **Zaburzenia układu immunologicznego:** Bardzo rzadko: reakcje nadwrażliwości, takie jak: obrzęk naczynioruchowy, duszność, złewne poty, nudności, gwałtowne obniżenie ciśnienia krwi prowadzące do wstrząsu; **Podczas długotrwałego stosowania dużych dawek istnieje ryzyko rozwoju uzależnienia; Po dużych dawkach i u osób o zwiększonej wrażliwości mogą dojść do zależnych od dawki zaburzeń koordynacji wzrokowo-motorycznej i pogorszenia ostrości widzenia. Ponadto może wystąpić zahamowanie osrodka oddechowego i euforia.** Należy pouczyć pacjenta, aby w przypadku wystąpienia oznak nadwrażliwości przerwał przyjmowanie preparatu i jak najszybciej skontaktował się z lekarzem. **Dawkowanie:** Talvosilen® – Doustnie. Dorosli i dzieci powyżej 12.r.z.: 1-2 tabl. co 4-8 h (nie częściej niż 4 razy na dobę), przyjmować w całości, między posiłkami, popijając wodą. Nie przekraczać dawki 4 g paracetamolu oraz 160 mg kodeiny na dobę. U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby lub nerek, z zespołem Gilberta oraz u pacjentów w podeszłym wieku należy zmniejszyć dawkę lub zwiększyć odstępy pomiędzy dawkami. Talvosilen® forte – Doustnie. Dorosli i dzieci powyżej 12.r.z.: 1-2 kaps. co 6-8 h (nie częściej niż 4 razy na dobę), przyjmować w całości, między posiłkami, popijając wodą. Nie przekraczać dawki 4 g paracetamolu oraz 240 mg kodeiny na dobę. U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby lub nerek, z zespołem Gilberta oraz u pacjentów w podeszłym wieku należy zmniejszyć dawkę lub zwiększyć odstępy pomiędzy dawkami. **Uwagi:** W czasie stosowania preparatu nie należy spożywać alkoholu. Preparat może zaburzać sprawność psychofizyczną, podczas leczenia nie należy prowadzić pojazdów mechanicznych i obsługiwać maszyn. Talvosilen® Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 7768. Talvosilen® Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 7768. Lek wydawany wyłącznie na receptę.

Dystrybutor: MIRALEX Sp. z o.o., ul. Św. Szczepana 25, 61-465 Poznań, tel.: +48 61 832 90 74, fax: +48 61 832 90 70, miralex@miralex.pl; www.miralex.pl • Podmiot odpowiedzialny:

bene
Arzneimittel GmbH

na poziomie 9-20%). Z drugiej strony, ocenia się, iż nawet w 80% przypadków chorym może pomóc lekarz pierwszego kontaktu za pomocą dostępnych metod terapeutycznych. Kluczowy w tym względzie wydaje się więc właściwy wybór leków, podawanie ich w określonych dawkach i odstępach czasowych oraz wdrożenie leczenia w odpowiednim czasie (*wg zegara*), zgodnie z poziomem odczuwanego bólu [1,4].

Drabina analgetyczna

Farmakologiczne zasady leczenia zespołów bólowych opierają się na trójstopniowej drabinie analgetycznej, zdefiniowanej w 1986 r. przez Światową Organizację Zdrowia. Schemat ten zakłada, iż podstawą wyboru właściwej terapii jest zmieniające się nasilenie dolegliwości. Należy przy tym umiejętnie balansować pomiędzy siłą analgetyczną leku a przewidywanym działaniem niepożądanym, możliwym do zaakceptowania przez chorego. W tak rozumianym leczeniu kluczowa wydaje się więc reguła: *właściwy lek, we właściwej dawce, we właściwym czasie*. Nie są to jedyne zalecenia zaproponowane przez WHO – drabina analgetyczna wskazuje również na możliwość kojarzenia leków przeciwbólowych wykazujących odmienne mechanizmy działania oraz dopuszcza podawanie tzw. leków adjuwantowych (np. preparatów przeciwdepresyjnych, przeciwdrgawkowych, bifosfonianów, glikokortykosteroidów, antagonistów receptora NMDA, baklofenu, kalcitoniny), które odpowiadają za poprawę jakości osiąganą analgezji, jak potwierdzono w części przypadków klinicznych (np. u chorych z bólem neuropatycznym) [2,3,4].

Zgodnie z wytycznymi Światowej Organizacji Zdrowia, preparaty z I poziomu drabiny analgetycznej (pochodne aniliny i niesteroidowe leki przeciwzapalne) wskazane są przy dolegliwościach o słabym lub średnim stopniu nasilenia (m.in. bóle kostne, mięśniowe czy niewielkie

zmiany zlokalizowane w tkance podskórnej). Jeśli powyższe postępowanie nie przyniesie wymiernych korzyści terapeutycznych, konieczne staje się zastosowanie leków klasy II (tj. słabych opioidów wykazujących wyraźny efekt pułapowy: kodeiny, dihydrokodeiny lub tramadolu), wskazanych m.in. w premedykacji analgezji oraz w leczeniu bólów wieńcowych, pourazowych i pooperacyjnych oraz w dolegliwościach towarzyszących chorobie nowotworowej [2]. Ostatnie miejsce w drabinie analgetycznej zajmują opioidy o czystym działaniu agonistycznym (np. morfina czy fentanyl) – wykazano, iż zwiększenie dawki leków tej klasy pociąga za sobą niemal logarytmiczny wzrost aktywności analgetycznej. Czynnikiem ograniczającym eskalację dawek są jednak dość częste działania niepożądane, głównie senność, splątanie i wymioty.

Drabina analgetyczna, chociaż wykazuje pewne ograniczenia, przyjęła się w światowej medycynie początkowo w leczeniu bólu u pacjentów onkologicznych. Obecnie schemat ten coraz powszechniej wdrażany jest także u chorych, których dolegliwości nie są bezpośrednio związane z przebiegiem choroby nowotworowej. Z drugiej jednak strony zasady zaproponowane przez Światową Organizację Zdrowia nie mogą stanowić jedyne, możliwe rozwiązanie. Zgodnie z konwencją przyjętą przez Międzynarodowe Stowarzyszenie Badania Bólu, postępowanie w przypadku wystąpienia bądź nasilenia dolegliwości bólowych powinno przybrać charakter wielodyscyplinarny, uwzględniający nie tylko na aspekt somatyczny, ale także potrzebę psychoterapii i rehabilitacji, umożliwiającej powrót do codziennej aktywności zawodowej i społecznej.

Paracetamol a NLPZ

Niesteroidowe leki przeciwzapalne, ze względu na szerokie rozpowszechnienie (m. in. w sprze-

daży pozaaptecznej) oraz intensywną kampanię medialną, należą obecnie do preparatów najczęściej stosowanych przez polskich pacjentów. Zahamowanie cyklooksygenazy (COX) i wpływ na syntezę obwodowych prostaglandyn pociąga za sobą nie tylko wyraźną aktywność przeciwwzapalną, ale również zwiększone ryzyko wystąpienia powikłań ze strony przewodu pokarmowego, układu sercowo-naczyniowego czy nerek. Grupa chorych, u których stosowanie (nawet doraźne) NLPZ może wiązać się z rozwojem działań niepożądanych, jest niezwykle szeroka i obejmuje m.in. pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, zaburzeniami krzepnięcia, chorobą wrzodową, astmą oskrzelową czy nieydolnością krążenia [2,5].

Wśród pacjentów skarżących się na dolegliwości bólowe, u których stosowanie NLPZ jest przeciwwskazane, większość specjalistów rekomenduje paracetamol stosowany pojedynczo bądź w połączeniu ze słabymi opioidami [5]. Mechanizm działania związku nie jest w pełni poznany, jednak niektóre doniesienia wskazują na jego wyraźne działanie ośrodkowe, o czym mogą chociażby świadczyć dobre właściwości farmakokinetyczne (jak np. wysoka lipofilność, czy niskie powinowactwo do białek osocza). Jedną z hipotez zakłada, iż paracetamol może być inhibitorem COX-3 zlokalizowanej w podwzgórzu. Enzym ten kodowany jest przez mRNA, zapisany na analogicznym genie jak COX-1, jednak różni się ilością aksonów i intronów [7].

Wśród innych postulowanych mechanizmów działania przeciwbólowego leku wymienia się wpływ na serotonergiczny układ zstępujący, a także oddziaływanie na syntezę rdzeniowej substancji P, bradykininy i tlenku azotu (NO) zaangażowanego w rozwój hiperalgezji [6]. Przeciwwgorączkowe działanie związku związane jest natomiast z obecnością pierścienia aminobenzowego, odpowiedzialnego za rozszerzenie ob-

wodowych naczyń krwionośnych, co przejawia się zwiększeniem przepływu krwi przez skórę, poceniem się i utratą ciepła [8].

■ Analgeza multimodalna

Kojarzenie 2 lub więcej analgetyków o różnej aktywności farmakologicznej jest obecnie powszechnie stosowane, zarówno w uśmierzaniu bólów ostrych (szczególnie pooperacyjnych), jak i w leczeniu dolegliwości przewlekłych. Wśród zalet takiego postępowania na pierwszy plan wysuwa się przede wszystkim możliwość uzyskania efektu addycyjnego bądź synergistycznego. W tym drugim przypadku siła aktywności analgetycznej połączenia leków jest znacznie wyższa niż ta, jaką obserwuje się przy zastosowaniu tych samych substancji czynnych oddzielnie. W ocenie specjalistów, takie postępowanie jest kluczowe z punktu widzenia kompleksowej farmakoterapii – daje nie tylko możliwość zastosowania niższych dawek leku, ale również zmniejsza ryzyko powikłań, jakie często towarzyszą monoterapii [3].

Parametrem, który może posłużyć jako narzędzie oceniające skuteczność leczenia skojarzonego, jest tzw. współczynnik NNT (*Number Needed to Treat*), określający liczbę pacjentów, u których należy zastosować dany preparat, tak aby uzyskać pożądany efekt terapeutyczny (ocenia się, iż dla leków o zadowalającej aktywności analgetycznej wartość ta powinna kształtować się na poziomie 2-3). Przykładowo, dla paracetamolu w dawce 1000 mg i kodeiny w dawce 60 mg, współczynnik NNT wynosi odpowiednio: 4,6 i 5,0, natomiast łączne podanie obu leków w tych samych dawkach obniża wartość czynnika aż do 3,1 [3,9].

Uzyskane wartości zdają się potwierdzać inne badania kontrolowane, wskazujące na wysoką skuteczność łączenia kilku analgetyków o różnym mechanizmie działania. Potwierdzono

m.in., iż jednocześnie stosowanie niesteroidowych leków przeciwzapalnych i paracetamolu u chorych po przebytych zabiegach operacyjnych znamienne zmniejszyło zapotrzebowanie na leki opioidowe. Podobne efekty uzyskano dla oksykodonu (słaby opioid) podanego w połączeniu z paracetamolem lub ibuprofenem. Jak wykazano, takie skojarzenie nie tylko generowało znacznie wyraźniejszy efekt addytywny, ale również zmniejszało ryzyko hiperalgezji indukowanej przez leki opioidowe [10].

Bardzo korzystne rezultaty przynoszą także oceny dotyczące pacjentów z uporczywym bólem głowy. W grupie tej racjonalnym skojarzeniem wydaje się kombinacja paracetamolu lub niesteroidowych leków przeciwzapalnych ze słabymi opioidami (m.in. kodeiną i tramadolem) lub tryptanami. Ocenia się bowiem, iż związki oddziałujące na różne ogniwa procesu patogenetycznego, warunkującego rozwój bądź nasilenie objawów migreny, wykazują znacznie szybszy efekt przeciwbólowy w stosunku do preparatów zalecanych w monoterapii [3, 10].

Optymistyczne wydają się również doniesienia wskazujące na wysoką skuteczność po-

łączenia paracetamolu i kodeiny u pacjentów z bólem pooperacyjnym. Kontrolowane badanie przeprowadzone na chorych po przebytych zabiegach (związanych m.in. z urazem ortopedycznym, ekstrakcją zęba trzonowego i cesarskim cięciem) potwierdziło, iż dołączenie kodeiny do terapii z zastosowaniem paracetamolu nie tylko zmniejsza natężenie bólu, ale także nie wiąże się z ryzykiem poważnych, ogólnoustrojowych działań niepożądanych [13]. Podobne efekty uzyskano w ocenie innej grupy pacjentów stomatologicznych (po usunięciu zęba mądrości), gdzie wykazano, iż skuteczność analgetyczna powyższego połączenia może bezpośrednio korelować z dawką paracetamolu (najwyższą efektywność potwierdzono dla dawki 1000 mg) [14].

Skojarzenie paracetamolu i kodeiny badane było także pod kątem farmakoterapii bólu pourazowego u pacjentów pediatrycznych. Dotychczasowe obserwacje sugerowały, iż w tym przypadku najwłaściwszym rozwiązaniem jest zastosowanie ibuprofenu, jednak ocena Friday i wsp. wyraźnie wskazuje, iż kombinacja paracetamolu i kodeiny może być uznana za

Zestawienie wybranych właściwości farmakokinetycznych paracetamolu i kodeiny, warunkujących zadowalające działanie analgetyczne

[Tabela 1]

Parametr	Paracetamol	Kodeina
początek działania przeciwbólowego	30 minut	ok. 1 godzina (efekt analgetyczny kodeiny jest równy ok. 1/10 analgezji obserwowanej po podaniu morfiny)
okres półtrwania	2,3 godziny	2,5-3,5 godziny
wchłanianie z przewodu pokarmowego	ok. 90% leku wchłania się z przewodu pokarmowego	ok. 40% leku wchłania się z przewodu pokarmowego
biodostępność po podaniu doustnym	80-90%	ok. 90%
biotransformacja	u dorosłych i u starszych dzieci przeważa sprzężanie z kwasem glukuronowym, natomiast u dzieci w wieku 3-9 lat większość dawki jest wydalana po sprzężeniu z kwasem siarkowym; powstałe metabolity, niezależnie od wieku, są eliminowane z moczem przez nerki	metabolizowana do morfiny i innych aktywnych metabolitów (norkodeiny i kodeino-6-glukuronianu wykazującego działanie analgetyczne)

rozwiązanie równoważne lub alternatywne, szczególnie pod kątem chorych wykazujących nietolerancję na niesteroidowe leki przeciwzapalne [12]. Ocenia się, iż mogą o tym świadczyć nie tylko odmienne punkty uchwytu działania, ale także zadowalające właściwości farmakokinetyczne obu związków (tabela 1). Warto zaznaczyć, iż paracetamol może również wykazywać wyraźne efekty synergistyczne w skojarzeniu z silnymi opioidami, w tym morfiną. Badanie przeprowadzone na grupie pacjentów ze złamaną kończyną dolną nie tylko wykazało znacznie wyższą efektywność takiej kombinacji, lecz również odnotowano znacznie wyraźniejszą poprawę jakości życia, związaną z możliwością zastosowania niższych dawek morfiny [15].

■ Synergizm za wszelką cenę?

Wykorzystanie synergizmu działania wybranych analgetyków jest coraz częściej spotykaną praktyką wśród lekarzy specjalistów, jednak jak się okazuje, terapia skojarzona nie we wszystkich przypadkach przynosi spodziewane, pożądane efekty terapeutyczne, a co więcej – u części pacjentów może jedynie zwiększać ryzyko poważnych działań niepożądanych. Przykładowo, w przypadku łączenia 2 niesteroidowych leków przeciwzapalnych nie osiągniemy nasilenia analgezji, a jedynie zwiększone ryzyko gastro-, hepa- i neurotoksyczności, szczególnie u pacjentów w podeszłym wieku. Niekorzystne efekty uzyska się również w momencie łączenia paracetamolu z metamizolem sodu, co wynika bezpośrednio z profilu działania tych leków w stosunku do poszczególnych izoform cyklooksygenazy [3].

Wiele kontrowersji budzi również jednocześnie stosowanie leków opioidowych. Zadowalające efekty kliniczne można uzyskać poprzez łączenie morfiny i fentanylu (wynika to z odmiennych

parametrów farmakokinetycznych obu preparatów), czy buprenorfiny z innymi opioidami (sugeruje się, iż podanie związku prowadzi do zajęcia jedynie 10% populacji wszystkich receptorów opioidowych). Za bezpieczne i niezwykle efektywne uznaje się także jednoczesne stosowanie słabych opioidów (m.in. oksykodonu i kodeiny) z naloksonem, który dzięki słabej biodostępności z przewodu pokarmowego zapobiega zaporciom, jakie towarzyszą stosowaniu preparatów znajdujących się na II stopniu drabiny analgetycznej. Warto jednak pamiętać, iż głównie ze względów bezpieczeństwa zastosowanie kombinacji kilku opioidów jednocześnie nie zawsze jest możliwe do zrealizowania. Przykładowo, słabe opioidy, ze względu na efekt pułapowy, mogą znacząco ograniczać aktywność silnych opioidów, dla których – z wyjątkiem buprenorfiny – nie istnieje pojęcie dawki maksymalnej, powyżej której nie obserwuje się zwiększenia aktywności analgetycznej [3].

Piśmiennictwo:

1. Steciwo A., Kurpas D., Podstawowe zasady leczenia ostrego i przewlekłego bólu w praktyce lekarza rodzinnego, *Terapia* 2006, 183, 53-60.
2. Dobrogowski A., Przekłaska-Muszyska A., Kocot-Kępska M., Farmakologiczne leczenie bólu przewlekłego, *Przewodnik Lekarski* 2010, 2, 112-120.
3. Woron J., Engel Z., Filipczak-Bryniarska I., Wordliczek J., Skojarzona farmakoterapia bólu, czyli o zasadach racjonalnej politerapii bólu, *Anestezjologia i Ratownictwo* 2012, 6, 89-93.
4. Kordas A., Podstawy leczenia przeciwbólowego w praktyce lekarza rodzinnego, *Terapia* 2003, 137, 47-51.
5. Meszaros J., Leki przeciwbólowe dostępne bez recepty: - jak stosować, jak doradzać pacjentowi, *Przewodnik Lekarski* 2001, 4, 76-87.
6. Bjorkman R., Hallman KM, Hedner J., Hedner T., Hennin M.: Acetaminophen blocks spinal hyperalgesia induced by NMDA and substance P. *Pain* 1994, 57-259.
7. Chandrasekharan N., Lamar Turepu Roos K., Evansli Nathan K., Elton Terry S., Simmons D., LOOX-3, a cyclooxygenase-1 variant inhibited by acetaminophen and other analgesic/antipyretic drugs: Cloning, structure, and expression. *PNAS Sci* 2002, 99, 13926-13931.
8. Mazer M., Perrone J., Acetaminophen-induced nephrotoxicity: pathophysiology, clinical manifestations, and management. *J Med Toxicol.* 2008, 4, 2-6.
9. Tallarida RJ, Raffa RB. Testing for synergism over a range of five ratio drug combinations. *Life Sciences* 1996, 58, 23-28.
10. Wytyczne postępowania w bólu przewlekłym Polskiego Towarzystwa Badania Bólu i Kolegium Lekarzy Rodzinnych w Polsce. Warszawa. Wydawnictwo Lekarskie PZWL; 2003.
11. Eisenach JC, Drug combination studies. *Pain* 1999, 309-313.
12. Friday T., Kanegaye I., Ibuprofen provides analgesia equivalent to acetaminophen-codeine in the treatment of acute pain in children with extremity injuries: a randomized clinical trial. *Academic Emergency Medicine*, 2009, 16, 711-716.
13. Bała M., Jaschke R., U chorych z bólem pooperacyjnym podanie paracetamolu z kodeiną zmniejsza natężenie bólu i potrzebę zastosowania innego leku przeciwbólowego. *Medycyna Praktyczna*. <http://www.mp.pl/bol/badania/show.html?fid=72600#komentarz>
14. Quiding H., Analgesic efficacy after single and repeated doses of codeine and acetaminophen. *J Clin Pharmacol* 1984, 24, 27-34.
15. Stopiński M., Mrozińska M., Paracetamol (acetaminofen) - dawki skuteczne i bezpieczne, *Przewodnik Lekarski* 2003, 6, 88-95.

mgr farm. Michał Pstrągowski
e-mail: pstragowski@gmail.com

Leczenie skojarzone nadciśnienia tętniczego

miejsce dla połączenia antagonistów receptora angiotensyny i diuretyku

The role of combination of angiotensin receptor blockers with hydrochlorothiazide in the treatment of hypertension

prof. dr hab. n. med. Zbigniew Gaciong

Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych, Nadciśnienia Tętniczego i Angiologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny

Oddano do publikacji: 14.12.2013 [PDF](#) [FULL-TEXT](#) www.gabinetprywatny.com.pl

■ **Streszczenie:** Najnowsze wytyczne Europejskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego podkreślają, że podstawowym celem skutecznej terapii jest uzyskanie trwałej redukcji ciśnienia tętniczego. Spośród zalecanych w leczeniu preparatów antagoniści receptora angiotensynowego (ARB) są coraz częściej stosowanymi lekami pierwszego rzutu, dla których istnieją także liczne wskazania wynikające ze współistniejących stanów klinicznych. W niniejszej pracy omówiono rolę, jaką w praktyce klinicznej może odgrywać stosowanie długo działającego leku z grupy ARB, telmisartanu w połączeniu z hydrochlorotiazidem. **Słowa kluczowe:** telmisartan, antagonistą receptora angiotensynowego, terapia skojarzona, nadciśnienie tętnicze, wytyczne ESH/ESC.

■ **Abstract:** Current guidelines of European Hypertension Society emphasize that the major benefit in hypertension treatment is related to blood pressure reduction per se. Angiotensin receptor blockers (ARB) are increasingly commonly used first-line antihypertensive drugs and as group they have numerous indications based on concomitant disease conditions. The present paper discusses the role of a long-acting ARB in combination with hydrochlorothiazide. **Key words:** telmisartan, angiotensin receptor antagonist, combination therapy, hypertension, ESH/ESC guidelines.

Wprowadzenie

Według raportu Światowej Organizacji Zdrowia nadciśnienie tętnicze jest najważniejszym czynnikiem ryzyka sercowo-naczyniowego, będącym przyczyną istotnej chorobowości, przedwczesnej umieralności oraz pogorszenia jakości życia. Szacuje się, że co siódmy zgon na świecie bezpośrednio wiąże się z powikłaniami nadciśnienia tętniczego. Obserwuje się narastającą zapa-

dalność na nadciśnienie tętnicze, przy niewielkiej poprawie skuteczności terapii. Na przykład w Polsce wyniki badania NATPOL wskazują na wzrost odsetka osób z nadciśnieniem tętniczym w ciągu ostatniej dekady – z 29 do 32%, przy nadal niewielkiej części chorych, u których uzyskuje się docelowe wartości ciśnienia tętniczego (od 12% w 2002 r. do 26% w 2011 r.).

■ Terapia skojarzona jako warunek skutecznej kontroli ciśnienia tętniczego

Mimo postępu, jaki dokonał się w zakresie farmakoterapii nadciśnienia tętniczego, większość współczesnych leków stosowanych pojedynczo pozwala na osiągnięcie sukcesu terapeutycznego w niewielkiej grupie chorych. Obserwacje poczynione w trakcie ostatnich badań klinicznych (ASCOT, LIFE, INVEST, ONTARGET) dowodzą, że prawie 90% pacjentów dla uzyskania sukcesu terapeutycznego wymaga równoczesnego podawania co najmniej dwóch leków hipotensyjnych. W badaniach, gdzie zakładano konieczność osiągnięcia określonych wartości ciśnienia tętniczego (UKPDS, HOT, AASK, MDRD, RENAAL), wszyscy pacjenci wymagali podawania co najmniej dwóch leków hipotensyjnych, większość przyjmowała trzy preparaty, a niejednokrotnie istniała konieczność sięgnięcia po cztery leki.

Politerapia zwiększa ryzyko braku współpracy ze strony chorego, przejawiającej się nieprzestrzeganiem zaleceń terapeutycznych. Dostępne dane wskazują, że w odniesieniu do chorób przewlekłych, w tym i nadciśnienia tętniczego, jest to podstawowa przyczyna braku sukcesu terapii. Liczne badania dokumentują, że stopień współpracy (*compliance*, *adherence*) mierzony liczbą leków przyjmowanych zgodnie z zaleceniem lekarza pozostaje w bezpośrednim związku z liczbą przepisanych leków. Zmniejszenie liczby tabletek stosowanych codziennie nawet o jedną pozycję znacząco poprawia wskaźniki tej współpracy.

Podstawowym celem leczenia nadciśnienia tętniczego pozostaje długotrwałe zmniejszenie ryzyka choroby układu krążenia, które wiąże się ze skuteczną redukcją ciśnienia tętniczego. Ostatnie wytyczne ESH/ESC jako

najważniejszy cel terapii zalecają u większości pacjentów uzyskanie wartości ciśnienia poniżej 140/90 mm Hg. Warto podkreślić, że istotne jest, aby zakładana kontrola ciśnienia tętniczego została osiągnięta w trakcie pierwszych miesięcy terapii. Chorzy, którzy zostali włączeni do badania VALUE, mieli zapewnioną lepszą ochronę przed powikłaniami sercowo-naczyniowymi, jeśli uzyskali zakładaną redukcję ciśnienia w trakcie pierwszych 6 miesięcy terapii, bez względu na rodzaj stosowanego schematu leczenia hipotensyjnego.

■ Zasady kojarzenia leków hipotensyjnych

Podstawowym kryterium doboru leków w tej terapii powinno być zwiększenie efektu terapeutycznego przy niezmienionej tolerancji. Połączenie dwóch różnych preparatów powinno przynieść większy efekt niż sumaryczne działanie każdego z leków osobno (działanie synergistyczne), przy mniejszym ryzyku ujawnienia się działań niepożądanych. Powyższy warunek spełniają połączenia małych dawek leków o uzupełniającym się mechanizmie działania obniżającego ciśnienie tętnicze lub preparaty w pełnych dawkach, lecz tak dobrane, żeby ograniczyć możliwe powikłania.

Z zasady nie łączy się leków z tej samej grupy ani preparatów o podobnym mechanizmie działania. Ostatnia zasada odnosi się do leków bezpośrednio rozszerzających naczynia i antagonistów receptora beta1-adrenergicznego, czy pochodnych dihydropirydyny. Niektórzy autorzy zalecają, aby nie łączyć leków hamujących ośrodkowo układ adrenergiczny z beta-adrenolitykami.

Leków moczopędnych nie dotyczy zakaz kojarzenia w obrębie tej samej grupy. Efekt sodopędny można zwiększyć, kojarząc diuretyki o różnych punktach uchwytu, a nadmiernej utracie potasu zapobiec dodając an-

Mechanizm korzystnego działania połączenia leków hipotensyjnych**[Tabela 1]**

Lek I	Lek II	Korzyści
Diuretyk	beta-adrenolityk	Synergizm efektu hipotensyjnego
Diuretyk	inhibitor ACE	Synergizm efektu hipotensyjnego Mniejsze ryzyko hipo/hiperkaliemii
Diuretyk	sartan	Synergizm efektu hipotensyjnego Mniejsze ryzyko hipo/hiperkaliemii
Antagonista wapnia (dihydropirydynowy)	beta-adrenolityk	Mniejsze ryzyko brady/tachykardii
Lek naczyniorozszerzający	beta-adrenolityk	Mniejsze ryzyko brady/tachykardii

tagonistę aldosteronu (spironolakton) lub inny diuretyk oszczędzający potas (amiloryd). Co więcej, badania ostatnich lat wskazują, że w przypadkach opornego nadciśnienia znaczną poprawę wyników leczenia uzyskuje się po dołączeniu antagonisty aldosteronu (spironolaktonu/eplerenonu) jako kolejnego, czwartego preparatu.

Jedno z najwcześniej stosowanych w praktyce klinicznej połączeń to skojarzenie leku diuretycznego z beta-adrenolitykiem. Taka kombinacja wykazuje pewien synergizm w działaniu hipertensyjnym, ponieważ stymulacja układu renina-angiotensyna po podaniu środka moczopędnego jest częściowo równoważona przez hamowanie wydzielania reniny, zależne od aktywacji receptorów beta1 w aparacie przykłębuszkowym. Badania ostatniej dekady wykazały, że połączenie: diuretyk tiazydowy – beta-adrenolityk charakteryzuje zwiększone ryzyko rozwoju cukrzycy, ale najnowsze zalecenia ESH/ESC dopuszczają możliwość stosowania takiego połączenia ze względu na jego znaczący synergizm w działaniu hipotensyjnym.

Wytyczne ESH/ESC 2013 nie zalecają łączenia inhibitorów ACE z sartanami u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, zwracając uwagę na zwiększone ryzyko powikłań,

takich jak spadek wartości przesączania kłębuszkowego i hiperpotasemia. Wyniki najnowszych badań (VA NEPHRON) wskazują, że także w grupie chorych z istniejącą nefropatią z białkomoczem „podwójna blokada” nie hamuje progresji do niewydolności nerek ani nie redukuje ryzyka sercowo-naczyniowego. Należy zauważyć, że również u pacjentów z niewydolnością serca terapia kombinacją ACE/sartan wiązała się ze zwiększonym ryzykiem pogorszenia czynności nerek, hiperpotasemii i hipotonii.

Wytyczne ESH/ESC 2013 dopuszczają łączenie sartanów z antagonistami wapnia, choć eksperci podkreślają, że takie połączenie nie było stosowane w żadnych badaniach oceniających wpływ terapii na ryzyko sercowo-naczyniowe.

■ Połączenie leku blokującego układ renina-angiotensyna z diuretykiem w terapii hipotensyjnej

Najczęściej stosowanym obecnie skojarzeniem leków hipotensyjnych jest połączenie diuretyku tiazydowego z lekiem blokującym układ renina-angiotensyna: inhibitorem ACE lub antagonistą receptora angiotensynowego (sartanem). Takie skojarzenie uwrażliwia na leki blokujące ten układ osoby w wieku pode-

szłym lub rasy czarnej, u których nadciśnienie tętnicze często wiąże się z małą aktywnością reninową osocza. Jednocześnie składowe tej kombinacji wywierają przeciwstawne działanie na stężenie potasu w surowicy, zmniejszając ryzyko jego nadmiernej retencji lub ucieczki. Wskazuje się również, że dodatek leku blokującego układ renina-angiotensyna do diuretyku tiazydowego może zmniejszyć prawdopodobieństwo powstania cukrzycy.

W metaanalizie, która porównywała efekt hipotensyjny połączenia hydrochlorotiazyd z preparatami hipotensyjnymi z różnych klas, największą redukcję ciśnienia tętniczego stwierdzono przy połączeniu diuretyku z sartanami.

Warto zwrócić uwagę na wyniki badania Cardio-Sis, do którego włączono 1111 pacjentów z niepowikłanym nadciśnieniem tętniczym, z wartościami składowej skurczowej powyżej 150 mm Hg. Chorzy zostali losowo zakwalifikowani do grupy leczonej standardowo (skurczowe ciśnienie tętnicze < 140 mm Hg) i intensywnie (skurczowe ciśnienie tętnicze < 130 mm Hg), natomiast wybór schematu terapii pozostawiono lekarzowi. Po dwóch latach wyniki leczenia były lepsze w grupie „intensywnej” terapii, gdzie uzyskano niższe wartości ciśnienia tętniczego. Należy podkreślić, że w obu grupach liczba przyjmowanych preparatów była podobna, jednak w grupie „intensywnej” terapii lekarze częściej sięgali po sartany i diuretyki.

■ Miejsce połączenia telmisartanu z diuretykiem w leczeniu nadciśnienia tętniczego

Skuteczność hipotensyjną telmisartanu w połączeniu z diuretykiem wykazano w wielu badaniach klinicznych w porównaniu z zarówno placebo, jak i innymi lekami hipotensyjnymi. W bezpośrednich badaniach porównawczych wykazano istotnie większy efekt hipotensyjny

kombinacji telmisartan/HCTZ w porównaniu z połączeniem walsartan/HCTZ. Metaanaliza porównująca wyniki leczenia kombinacją różnych sartanów z HCTZ wykazała, że połączenie telmisartan/HCTZ zapewnia dodatkową redukcję ciśnienia o 2,9/1,9 mm Hg w porównaniu do innych skojarzeń sartanów z HCTZ.

Przeprowadzono także porównanie siły działania hipotensyjnego telmisartanu i inhibitorów ACE, wykorzystując wyniki badań bezpośrednio porównujących różne preparaty. Dane z 28 badań obejmujących 5157 chorych wskazują na większy wpływ telmisartanu na wartość ciśnienia rozkurczowego niż enalaprylu, ramiprylu i perindoprylu. Leczenie telmisartanem jest dobrze tolerowane, a częstość występowania działań niepożądanych w próbach klinicznych nie różniła się istotnie w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo. Podobnie jak w przypadku innych ARB, stosowanie telmisartanu nie wiąże się z częstszym występowaniem kaszlu.

Polskie badania nad stosowaniem telmisartanu w terapii nadciśnienia tętniczego (Uruski i wsp.) wskazują, że dołączenie do telmisartanu diuretyku tiazydowego nasila działanie hipotensyjne, nie zmieniając tolerancji leku i właściwego przestrzegania zaleceń przez pacjenta. Telmisartan w dawce 40 mg lub 80 mg, a w razie konieczności zastąpiony preparatem złożonym – telmisartan z hydrochlorotiazylem (80 mg/HCTZ 12,5 mg), stosowany w leczeniu nadciśnienia tętniczego w warunkach codziennej praktyki lekarskiej u pacjentów ambulatoryjnych wykazuje całodobową skuteczność hipotensyjną, w tym również zapewnia kontrolę ciśnienia w godzinach porannych, a także bardzo dobrą tolerancję.

Telmisartan był również stosowany w licznych próbach klinicznych, w których oceniano wpływ terapii na częstość istotnych powikłań klinicznych (tabela 2). Bez wątplenia do najważniejszych z nich należy badanie ONTARGET, w którym 8576 chorych (w tym 69% z nadciśnieniem tętniczym i 74% z chorobą wieńcową) otrzymało 10 mg ramiprylu, a 8542 pacjentów – 80 mg telmisartanu na dobę. Ryzyko zgonu ogółem i z powodów sercowo-naczyniowych było identyczne w obu grupach, podobnie jak występowanie najważniejszych powikłań ze strony układu krążenia. Na podstawie wyników badania ONTARGET, telmisartan został zarejestrowany przez Europejską Agencję ds. Leków (EMA) w leczeniu pacjentów wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego, włączając do tej grupy osoby z chorobą wieńcową, cukrzycą czy po przebyłym udarze.

Postuluje się także możliwość dodatkowego działania telmisartanu związanego z jego działaniem na receptory z grupy białek PPAR, które wiążą się z wrażliwością komórek na insulinę. W badaniach u chorych z niealkoholowym stłuszczeniem wątroby obserwowano poprawę czynności wątroby,

istnieją także dane o zwiększeniu wrażliwości na insulinę w trakcie terapii.

Podsumowanie

Antagoniści receptora angiotensynowego są jedną z klas leków hipotensyjnych pierwszego rzutu, o licznych wskazaniach uwarunkowanych współistniejącymi stanami klinicznymi (tabela 3). Połączenie sartanu z diuretykiem zostało zaliczone do najbardziej przydatnych kombinacji leków hipotensyjnych, a stosowanie preparatów złożonych uznano za preferowane ze względu na korzyści w postaci zmniejszenia liczby przyjmowanych tabletek oraz poprawę przestrzegania zaleceń terapeutycznych przez pacjentów. W zaleceniach europejskich nie wymienia się natomiast żadnych konkretnych leków z grupy ARB, które powinny być preferowane w obrębie tej klasy – ani w ogóle, ani w szczególnych podgrupach pacjentów z nadciśnieniem. Telmisartan jest skutecznym, bezpiecznym i dobrze tolerowanym lekiem hipotensyjnym, który może być z powodzeniem stosowany u większości pacjentów z nadciśnieniem, niezależnie od ich dodatkowej charakterystyki klinicznej, profilu metabolicznego, czynników ryzyka, powikłań

Najważniejsze badania kliniczne z telmisartanem

[Tabela 2]

Akronim	Liczba chorych	Cel badania
PRISMA I, II	1613	Całodobowa kontrola ciśnienia tętniczego – porównanie z ramiprylem
DETAIL	250	Hamowanie progresji nefropatii cukrzycowej – porównanie z enalaprylem
INNOVATION	527	Hamowanie progresji nefropatii cukrzycowej u osób z mikroalbuminurią
VIVALDI	885	Hamowanie progresji nefropatii cukrzycowej – porównanie z walsartanem
AMADEO	860	Hamowanie progresji nefropatii cukrzycowej – porównanie z losartanem
ONTARGET	25 620	Redukcja powikłań sercowo-naczyniowych w grupie wysokiego ryzyka – porównanie z ramiprylem
TRANSCED	5 926	Redukcja powikłań sercowo-naczyniowych w grupie wysokiego ryzyka z nietolerancją inhibitorów ACE
PRoFESS	20 332	Prewencja wtórna powikłań mózgowo-naczyniowych

Wybór leku hipotensyjnego w określonych sytuacjach klinicznych (według wytycznych ESH/ESC 2013)

[Tabela 3]

Stan kliniczny	Lek
Bezobjawowe powikłania narządowe	
Przerost lewej komory	Inhibitor ACE, antagonistą wapnia, ARB
Bezobjawowa miażdżyca	Antagonista wapnia, inhibitor ACE
Mikroalbuminuria	Inhibitor ACE, ARB
Upośledzona czynność nerek	Inhibitor ACE, ARB
Wywiad powikłania sercowo-naczyniowego	
Przebyty udar mózgu	Każdy lek skutecznie obniżający ciśnienie tętnicze
Przebyty zawał serca	Beta-adrenolityk, inhibitor ACE, ARB
Dławica piersiowa	Beta-adrenolityk, antagonistą wapnia
Niewydolność serca	Diuretyk, beta-adrenolityk, inhibitor ACE, ARB, antagonistą receptora mineralokortykoidowego
Tętniak aorty	Beta-adrenolityk
Prewencja napadów migotania przedsionków	Rozważyć ARB, inhibitor ACE, beta-adrenolityk lub antagonistę receptora mineralokortykoidowego
Migotanie przedsionków – kontrola częstości rytmu komór	Beta-adrenolityk, werapamil, diltiazem
Schyłkowa niewydolność nerek/białkomocz	Inhibitor ACE, ARB
Choroba tętnic obwodowych	Inhibitor ACE, antagonistą wapnia
Izolowane nadciśnienie skurczowe (w podeszłym wieku)	Diuretyk, antagonistą wapnia
Zespół metaboliczny	Inhibitor ACE, ARB, antagonistą wapnia
Cukrzyca	Inhibitor ACE, ARB
Ciąża	Metyldopa, beta-adrenolityk, antagonistą wapnia
Osoby rasy czarnej	Diuretyk, antagonistą wapnia

nadciśnienia oraz chorób współistniejących. Dodatkowe korzyści jego stosowania wykazano u chorych zagrożonych nefropatią oraz insulinopornością.

Piśmiennictwo:

- Mancia G., Fagard R., Narkiewicz K. i wsp. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J* 2013; 34: 2159-2219.
- Weber MA, Julius S., Kjeldsen SE i wsp. Blood pressure dependent and independent effects of antihypertensive treatment on clinical events in the VALUE Trial. *Lancet*, 2005; 363 2049-2051.
- Zou Z., Xi GL, Yuan HB i wsp. Telmisartan versus angiotensin-converting enzyme inhibitors in the treatment of hypertension: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Hum Hypertens*. 2009;23: 339-49.
- Chen JM, Heran BS, Wright JM. Blood pressure lowering efficacy of diuretics as second-line therapy for primary hypertension. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009 Oct 7;(4):CD007187.
- ONTARGET Investigators, Yusuf S., Teo KK, et al. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med*. 2008; 358: 1547-59.
- Takagi H., Mizumo Y., Goto SN i wsp. A meta-analysis of randomized head-to-head trials of telmisartan versus other angiotensin II receptor blocker in combination with hydrochlorothiazide for reduction of blood pressure. *Int J Cardiol*. 2013; 167: 3062-5.
- Verdecchia P., Staessen JA, Angeli F. i wsp. Usual versus tight control of systolic blood pressure in non-diabetic patients with hypertension (Cardio-Sis): an open-label randomised trial. *Lancet*. 2009; 374: 525-33.
- Jamerson K., Weber MA, Bakris GL, Dahlöf B, Pitt B., Shi V., Hester A., Gupte J., Gatlin M., Velazquez EJ; ACCOMPLISH Trial Investigators. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. *N Engl J Med*. 2008 ;359:2417-28.
- Georgescu EF, Ionescu R., Niculescu M. i wsp. Angiotensin-receptor blockers as therapy for mild-to-moderate hypertension-associated non-alcoholic steatohepatitis. *World J Gastroenterol*. 2009; 15: 942-54.

Prof. dr hab. n. med. Zbigniew Gąciong

e-mail: zgaciong@hotmail.com

Aerozole w leczeniu bólu gardła

Aerosols in the treatment of sore throat

mgr farm. Joanna Krajewska

Oddano do publikacji: 30.12.2013 PDF FULL-TEXT www.gabinetprywatny.com.pl

Streszczenie: Ból gardła (z reguły o etiologii wirusowej) to najczęstsza przyczyna szukania pomocy medycznej przez pacjentów. Na rynku preparatów OTC dostępnych jest wiele aerozoli umożliwiających zwalczanie objawów poprzez miejscowe działanie przeciwzapalne, przeciwbólowe, znieczulające, odkażające oraz nawilżające. Artykuł ten zawiera ich przegląd i charakterystykę. **Słowa kluczowe:** ból gardła, aerozole, benzydamina, chlorheksydyna, propolis, lidokaina, mentol, olejki eteryczne.

Abstract: Sore throat, mainly caused by viruses, is common and frequent reason for seeking medical care. Over-the-counter, non-prescription aerosols are an important and widely used option for providing relief from symptoms via topical anti-inflammatory, analgesic, anesthetic, antiseptic and moisturizing effect. This article provides their overview and characteristics. **Key words:** sore throat, aerosols, benzydamine, chlorhexidine, propolis, lidocaine, menthol, essential oils.

Wprowadzenie

Ból gardła to jedna z najczęstszych przypadłości, z jaką pacjenci (niezależnie od wieku) zgłaszają się do apteki lub gabinetu lekarskiego. W zdecydowanej większości przypadków (według różnych szacunków 70-90%) jest on związany z infekcją wirusową, zdecydowanie rzadziej – z infekcją bakteryjną.

W przypadku infekcji wirusowej leczenie objawowe jest praktycznie jedynym dostępnym rozwiązaniem, a stosowanie leków miejscowych (pastyłki do ssania, aerozole) pozwala nie tylko skutecznie złagodzić symptomy, ale również uniknąć antybiotykoterapii zbędnej w tych przypadkach [1,2].

Etiologia i obraz kliniczny

Szacuje się, że każdy dorosły doświadcza średnio 2-3 razy w roku dolegliwości związanych z patologią gardła, takich jak uczucie drapania

i bólu oraz utrudnione przełykanie, zaczerwienienie i obrzęk gardła; przy czym nie istnieją żadne uwarunkowania wiekowe i sezonowe predysponujące do rozwoju infekcji.

U osób powyżej 30. r.ż. stany zapalne gardła są z reguły wynikiem infekcji wirusowej, natomiast u dzieci przeważają zakażenia paciorkowcowe (*Streptococcus*). Szacuje się, że w Stanach Zjednoczonych ok. 10-20% pacjentów stanowią chorzy z infekcją bakteryjną.

Odróżnienie bólu gardła na tle infekcji wirusowej i bakteryjnej nie zawsze jest łatwe.

W pierwszym przypadku objawy obejmują z reguły dyskomfort związany z uczuciem drapania, trudnościami w przełykaniu, aż po ból o różnym nasileniu, któremu czasem towarzyszy ogólne złe samopoczucie, ból głowy i kaszel (w przypadku bólu gardła towarzyszącego grypie występuje gwałtowne podwyższenie ciepłoty ciała, nawet do 40° C,

z dominującym, nasilonym uczuciem ogólnego rozbicia). Symptomy ustępują zazwyczaj samoistnie w ciągu 7-10 dni.

Infekcja bakteryjna wiąże się natomiast z podwyższoną ciepłotą (powyżej 39,4° C), połączone z wysiękiem ropnym z migdałków oraz odczynową bolesnością (często z powiększeniem) węzłów szyjnych. Stan ten utrzymuje się powyżej tygodnia.

Objawy podobne do wirusowego zapalenia gardła mogą towarzyszyć również mononukleozie zakaźnej (infekcja wirusem Epsteina-Barr, opryszczce (zwłaszcza jeśli owrzodzenie znajduje się na tylnej ścianie jamy ustnej), kandydozie czy ospie wietrznej [2,3].

Decydujące znaczenie ma badanie mikrobiologiczne, w tym wirusologiczne i/lub mikologiczne w zależności od potrzeby.

■ Aerozole w lecznictwie

Aerzoloterapia jest jedną z najstarszych form aplikowania leków i stała się metodą z wyboru w leczeniu chorób układu oddechowego, m.in.: w przewlekłej obturacyjnej chorobie płuc (POChP), astmie oskrzelowej, mukowiscydozie, zespole nieruchomych rzęsek, zapaleniu oskrzeli, grzybiczym zapaleniu układu oddechowego, nieżycie krtani czy w stanach pooperacyjnych.

W ostatnich latach coraz większą popularnością cieszą się dostępne bez recepty aerozole przeznaczone do stosowania w stanach bólowych gardła. Aerzoloterapia umożliwia uzyskanie w krótkim czasie bardzo wysokich stężeń substancji czynnej w drogach oddechowych, pozwalając jednocześnie uniknąć podawania znacznie większych dawek leków doustnie lub parenteralnie oraz gwarantując wygodę i prostotę stosowania [4].

Aerozole wykorzystywane w lecznictwie to dwufazowe ośrodki rozproszone, w których

fazą rozpraszającą jest gaz (zwykle powietrze lub tlen), a fazą rozproszoną cząsteczki cieczy lub ciała stałego. Charakteryzują się one wąskim i swoistym rozkładem cząstek.

Wyróżnia się aerozole:

- monodispersyjne (złożone z cząstek o jednakowych wymiarach)
- polidispersyjne (złożone z cząstek o różnych wymiarach).

Miejsce w drogach oddechowych, do którego docierają cząstki aerozolu związane jest z ich wielkością – w jamie ustnej, gardle i nosie osadzają się te o średnicy 20-100 μm , w tchawicy i oskrzelach mieszczące się w przedziale 6-12 μm , natomiast do pęcherzyków płucnych docierają cząstki o średnicy 1-5 μm . Mniejsze cząstki mają natomiast na tyle dużą energię kinetyczną, że są wydychane z powrotem z powietrzem [5].

■ Składniki aerozoli na ból gardła

Leczenie bólu w wirusowym zapaleniu gardła polega przede wszystkim na miejscowym podawaniu substancji dezynfekujących, przeciwzapalnych, przeciwbólowych i znieczulających, a także na nawilżaniu śluzówki, co w znacznym stopniu przyczynia się do subiektywnego odczucia złagodzenia dolegliwości.

Większość dostępnych bez recepty aerozoli to preparaty złożone, wykorzystujące zarówno syntetyczne substancje lecznicze, jak i tradycyjne działanie surowców roślinnych. Wymagają one zazwyczaj kilkukrotnego podawania w ciągu dnia, głównie ze względu na stosunkowo krótki czas działania leków miejscowo znieczulających [2].

■ Substancje przeciwzapalne i przeciwbólowe *Chlorowodorek benzydaminny*

Benzydamina jest miejscowo działającym niesteroidowym lekiem przeciwzapalnym i prze-

ciwbólowym, charakteryzującym się również właściwościami przeciwdrobnoustrojowymi i znieczulającymi.

Po podaniu na błonę śluzową ulega absorpcji i koncentruje się w zmienionej zapalnie tkance, działając leczniczo poprzez hamowanie syntezy prostaglandyn. Miejscowe podawanie benzydaminu jest korzystne również ze względu na fakt, iż mimo uzyskiwania stosunkowo wysokich stężeń leku w miejscu docelowym, jego wchłanianie ogólnoustrojowe jest minimalne.

Lek ten ma udokumentowaną skuteczność zarówno w zwalczaniu bólu gardła związanego z infekcją wirusową lub bakteryjną, jak również towarzyszącego zapaleniu migdałków, popromiennemu zapaleniu błony śluzowej oraz intubacji (w tym wypadku benzydamin jest skuteczniejsza od lidokainy w stężeniach 2% i 10% oraz wykazuje dłuższe działanie niż płukanki z aspiryną). Stwierdzono również, że profilaktyczne podanie benzydaminu przed intubacją pozwala zredukować ból gardła po zabiegu [6,7,8].

Substancje dezynfekujące

Większość wykorzystywanych przy produkcji aerozoli substancji dezynfekujących błonę śluzową nie wykazuje działania przeciwwirusowego. Jednakże dzięki właściwościom przeciwbakteryjnym pozwalają one zredukować ilość drobnoustrojów w obrębie gardła i jamy ustnej, zapobiegać wtórnym infekcjom bakteryjnym oraz mogą być z powodzeniem stosowane jako środki wspomagające antybiotykoterapię zakażeń paciorkowcowych [3].

Chlorheksydyna

Chlorheksydyna to substancja, której bakterioobójcze i bakteriostatyczne właściwości są

od ponad 25 lat bardzo szeroko wykorzystywane, zarówno w lecznictwie, jak i w preparatach dezynfekcyjnych do stosowania na skórę [1].

Z chemicznego punktu widzenia jest to pochodna biguanidu, stosowana pod postacią glukonianu lub octanu, a jej działanie przeciwbakteryjne związane jest z uszkodzeniem błony komórkowej mikroorganizmów. Chlorheksydyna wykazuje dużą skuteczność w stosunku do bakterii Gram-dodatnich i zdecydowanie słabszą w stosunku do bakterii Gram-ujemnych (szczególnie odporne są pałeczki z rodzaju *Pseudomonas*). Związek ten nie działa również na zarodniki i wirusy. Chlorheksydyna stosowana zewnętrznie i na śluzówce jest preparatem bezpiecznym, wykazującym jedynie nieznaczne wchłanianie do krwi. Należy jednak pamiętać, że nawet niewielkie stężenia chlorheksydyny we krwi mogą wywołać hemolizę.

W aerozolach do stosowania w bólu gardła wykorzystuje się diglukonian chlorheksydyny w stężeniu 0,18 mg/ml [9].

Alkohol 2,4-dichlorobenzylowy i amylometokrezol

W stanach zapalnych gardła alkohol 2,4-dichlorobenzylowy i amylometokrezol są najczęściej stosowane łącznie, zarówno w postaci aerozoli, jak i pastylek do ssania. Amylometokrezol to związek fenolowy wykazujący działanie przeciwbakteryjne. W połączeniu z alkoholem 2,4-dichlorobenzylowym ma udokumentowaną klinicznie skuteczność w zwalczaniu objawów zapalenia gardła, takich jak ból, obrzęk czy trudności z przełykaniem. Częstym dodatkiem do tych dwóch substancji przeciwbakteryjnych jest lewomentol, wywołujący miejscowe uczucie chłodu i tym samym miejscową analgezję [10,11].

Nanokolojdy srebra

W skład aerozoli zalecanych w stanach zapalnych gardła wykorzystuje się również przeciwbakteryjne działanie jonów srebra, które dzięki zdolności do wiązania się z licznymi grupami chemicznymi (m. in. sulfhydrylowa, aminowa, karboksylowa) prowadzą do denaturacji białek. Podane na skórę lub błony śluzowe działają ściągająco i przyżegająco [9].

Związki powierzchniowo czynne (detergenty)

Detergenty to związki mające zdolność emulgowania tłuszczów dzięki obecności w cząsteczce zarówno grupy hydrofilowej, jak i hydrofobowej. W zależności od charakteru grupy hydrofilowej wyróżnia się detergenty kationowe, anionowe i niejonowe.

W skład wielu aerozoli zwalczających ból gardła wchodzi detergenty kationowe, głównie czwartorzędowe sole amoniowe, takie jak chlorek benzalkoniowy i chlorek cetylpirydynium. Ich działanie przeciwbakteryjne związane jest z wywoływaniem zmian w strukturze lipidowej błony komórkowej bakterii, prowadzące do zwiększenia jej przepuszczalności i ucieczki ważnych składników komórki na zewnątrz. Czwartorzędowe sole amoniowe cieszą się opinią skutecznych (choć nie działają na zarodniki i bakterie z rodzaju *Pseudomonas* i *Enterobacter*) oraz bezpiecznych związków przeciwbakteryjnych, powszechnie stosowanych zarówno w leczeniu, jak i do dezynfekcji skóry oraz pomieszczeń [9].

Chlorek benzalkoniowy (benzalkonium)

Chlorek benzalkoniowy (BAC) jest mieszaniną czwartorzędowych soli amoniowych, a konkretnie chlorków alkilodimetylobenzylamoniowych o różnych rodnikach alkilowych, obejmujących łańcuchy węglowo-

dorowe od C_8H_{17} do $C_{18}H_{37}$. Długość reszty węglowodorowej związana jest z długością użytych do jego syntezy kwasów tłuszczowych, uzyskanych w wyniku hydrolizy tłuszczów. Chlorek benzalkoniowy jest substancją dobrze rozpuszczalną w wodzie, tworzącą bezbarwne i bezwonne roztwory.

Siła jego działania bakteriobójczego zwiększa się wraz ze stężeniem – do dezynfekcji błon śluzowych i skóry wykorzystuje się stężenia 0,01-0,05%. Wyższe stężenia przeznaczone są natomiast do dezynfekcji rąk (1%) i odkażania narzędzi chirurgicznych (0,1%) [12].

Chlorek benzoksoniowy (benzoksonium)

Chlorek benzoksoniowy, czyli chlorek N-benzyl-N,N-bis(2-hydroksyetylo)dodekano-1-amoniowy jest powszechnie stosowany nie tylko jako podstawowy składnik aerozoli zalecanych w stanach zapalnych gardła, ale również jako popularny środek konserwujący, m. in. w maściach, kroplach czy aerozolach. Wykazano, że chlorek benzoksonium działa skutecznie przeciwbakteryjnie wobec większości drobnoustrojów odpowiedzialnych za wywoływanie stanów zapalnych gardła. Stężenia 2-5 $\mu\text{g/ml}$ są skuteczne wobec bakterii Gram-dodatnich, 16-48 $\mu\text{g/ml}$ – wobec bakterii Gram-ujemnych, a 6-8 $\mu\text{g/ml}$ wobec *Candida albicans*. Na rynku obecne są aerozole zawierające chlorek benzoksoniowy w stężeniu 2 mg/ml, w połączeniu z lignokainą w stężeniu 1,5 mg/ml [13].

Chlorek cetylpirydynium

Chlorek cetylpirydynium (cetylpirydyna) składa się z pierścienia pirydyny oraz z łańcucha alkilowego, dołączonego do atomu azotu. Wykazuje działanie bakteriobójcze wobec bakterii Gram-dodatnich, słabsze wobec Gram-

-ujemnych oraz grzybobójcze wobec *Candida albicans*, nie działa jednak przeciwwirusowo.

W aerozolach stosowanych w stanach zapalnych gardła wykorzystuje się zazwyczaj stężenia cetylpirydyny wynoszące 1-2 mg/ml. Preparaty te są jednak przeciwwskazane w przypadku obecności otwartych ran w jamie ustnej, bowiem cetylpirydyna może spowalniać proces ich gojenia się [14,15].

Propolis

Propolis, czyli kit pszczeli to plastyczna masa służąca pszczołom do uszczelniania i dezynfekcji ula, będąca mieszaniną wosku, śliny i zbieranej przez pszczoły wydzieliny zlepiającej okrywy pąków drzew (głównie topoli, kasztanowca, rzadziej świerku lub sosny). Skład chemiczny jest zmienny, dominują w nim jednak woski, związki żywicowe, olejki, lipofilne fenole, flawonoidy, estry kwasu cynamonowego i benzoesowego, alkohole i pochodne acetofenonu. Częstość składnikiem propolisu jest również ester dimetylowy kwasu kawowego, mający niestety duży potencjał alergizujący.

Działanie przeciwbakteryjne propolisu związane jest natomiast przede wszystkim z obecnością fenoli, flawonoidów i estrów fenolokwasów. Do produkcji aerozoli zalecanych w stanach zapalnych gardła wykorzystuje się wyciągi etanolowe z propolisu [16].

Substancje miejscowo znieczulające

Substancją najpowszechniej wykorzystywaną do wywoływania miejscowej analgezji w stanach bólowych gardła jest lidokaina (zwana również lignokainą lub ksylokainą). Skuteczność tego miejscowego anestetyku o budowie amidowej stwierdzono już w kilku pracach badawczych [1].

Lek ten, wprowadzony do lecznictwa w 1948 r., jest również obecnie używany powszechnie do wszystkich rodzajów znieczuleń powierzchniowych oraz jako składnik wielu preparatów złożonych. Mechanizm działania lidokainy wiąże się z blokowaniem napięciowo zależnych kanałów sodowych, skutkującym zmniejszeniem przepuszczalności błony komórkowej neuronów czuciowych dla jonów sodu i zablokowaniem fali depolaryzacji, za pomocą której następuje przenoszenie bodźca bólowego do ośrodkowego układu nerwowego [9].

Substancje chłodzące

Bardzo częstym składnikiem aerozoli stosowanych w stanach zapalnych gardła jest mentol – alkohol terpenowy obecny w olejku mięty pieprzowej (*Mentha piperita*), wyizolowany w 1771 r. przez Gaubego [16]. Wykazuje miejscowy efekt chłodzący poprzez drażnienie receptorów cieplnych i obniżenie ich wrażliwości na ból. Działanie mentolu związane jest najprawdopodobniej z oddziaływaniem na receptory TRPM8, w wyniku którego następuje otwarcie nieselektywnych kanałów jonowych dla wapnia, napływ jonów wapnia do wnętrza komórki i depolaryzacja błony neuronów przekazywana do ośrodkowego układu nerwowego jako odczucie chłodu. Pobudzenie neuronów wrażliwych na temperaturę hamuje z kolei przewodzenie bodźców bólowych [17].

Inne działanie mentolu wiąże się również z nieznacznym obkurczeniem naczyń krwionośnych i efektem przeciwświądowym [16].

Substancje nawilżające

Składnikami nawilżającymi aerozoli na ból gardła są: glicerol, dekspantenol, chitosan oraz wyciągi z glonów chrząstnicy kędzierzawej (*Chondrus crispus*).

Glicerol, czyli alkohol trójwodorotlenowy to jedna z najlepszych substancji nawilżających. Efekt nawilżający uzyskuje się m.in. dzięki właściwościom higroskopijnym – glicerol może związać do 10% wody. Ponadto ma on zdolność do modyfikowania struktury lipidów międzykorneoocytarnych, przez co ułatwia tworzenie zdolnych do wiązania wody warstw lamelarnych [1].

Dekspantenol to inna nazwa witaminy B₅, wykazującej silne działanie higroskopijne i tym samym nawilżające. Jest substancją bardzo szeroko wykorzystywaną zarówno w kosmetyce, jak i w leczeniu. Dekspantenol ulega przekształceniu do kwasu pantotenowego, wchodzącego w skład koenzymu A (CoA), niezbędnego do aktywacji proliferacji fibroblastów i nasilenia procesów regeneracji naskórka. Podawanie dekspantenolu w formie aerozolu na błonę śluzową gardła powoduje wzrost jej nawilżenia i tym samym łagodzenie odczucia bólu towarzyszącego jej stanom zapalnym [18].

Wyciągi z chrząstnicy działają natomiast nawilżająco i powlekająco na błonę śluzową gardła dzięki zawartości śluzów roślinnych (ok. 80%), które tworzą warstwę ochronną i regenerującą [16].

Składnikiem nawilżającym aerozoli stosowanych w stanach zapalnych gardła jest również chitosan – zdeacetylowana pochodna chityny (polisacharydu tworzącego pancerze skorupiaków i odwłoki owadów). Polimer ten rozpuszcza się w kwaśnym środowisku i tworzy lepkie roztwory o właściwościach zbliżonych do kwasu hialuronowego. Podany w formie aerozolu na błonę śluzową gardła działa nawilżająco i ułatwia gojenie. W niektórych preparatach nawilżających gardło obecne są również witaminy A i E, przyspieszające procesy regeneracyjne błony śluzowej [19].

■ **Aerozole na bazie roślinnych olejków eterycznych**

Właściwości przeciwzapalne, przeciwbólowe i antyseptyczne niektórych olejków roślinnych są od dawna doskonale znane. Ich stosowanie w wirusowych stanach zapalnych gardła pozwala niejednokrotnie uniknąć zbędnego podawania antybiotyków.

W skład aerozoli zalecanych w tym schorzeniu wchodzi najczęściej olejki uzyskiwane: z tymianku pospolitego (*Thymus vulgaris*), mięty pieprzowej (*Mentha piperita*), rozmarynu (*Rosmarinus officinalis*), eukaliptusa (*Eucalyptus globulus* i *Eucalyptus citiodora*), oregano (*Origanum syriacum*), melisy lekarskiej (*Melissa officinalis*), cynamonowca (*Cinnamomum aromaticum*), goździka (*Caryophyllus aromaticus*), cytryny (*Citrus limon*) i kolendry siewnej (*Coriandrum sativum*). Popularne są również wyciągi z liści szalwii lekarskiej (*Salvia officinalis*) i kwiatów jeżówki purpurowej (*Echinacea purpurea*). Zestawienie najpopularniejszych olejków eterycznych wykorzystywanych w leczeniu bólu gardła zawiera tabela 1 [16].

Ich skuteczność została już potwierdzona w wielu badaniach. W pracy Ben-ayre i wsp. wykazano, że stosowanie aerozolu zawierającego mieszaninę olejków miętowego, eukaliptusowego, rozmarynowego i z oregano skuteczniej i szybciej powodowało doraźne ustąpienie objawów stanu zapalnego gardła w porównaniu z placebo (badanie na grupie 60 osób w wieku 18-66 lat). Nasilenie objawów po upływie 3 dni stosowania aerozolu z olejkami eterycznymi (60 mcg 5 razy dziennie) nie było jednak mniejsze w porównaniu z grupą przyjmującą placebo, najprawdopodobniej w związku z ogólną poprawą stanu zdrowia pacjentów [20].

Naturalne olejki eteryczne wchodzące w skład aerozoli stosowanych w stanach zapalnych gardła Tabela 1

Olejek	Surowiec roślinny	Składniki aktywne	Działanie
cynamonowy (<i>Oleum Cinnamimi</i>)	kora cynamonowca cejlońskiego (<i>Cinnamomum aromaticum</i>)	aldehyd cynamonowy (65-75%) eugenol (do 10%) kariofilen kwas cynamonowy linolen	bakteriobójcze grzybobójcze
cytrynowy (<i>Citri oleum</i>)	naowocnia cytryny zwyczajnej (<i>Citrus limon</i>)	terpeny: (+)-limonen, alfa-pinen, beta-pinen, beta-felandren, gamma- terpinen alkohole terpenowe: cytronellol, geraniol kumaryny aldehyd cytral	silne przeciwbakteryjne przeciwgrzybicze (cytral)
drzewa herbacianego (Olejek Cooka, Tea tree oil)	liście <i>Melaleuca alternifolia</i>	terpinen-4-ol (40-55%) alfa-terpinen, gamma-terpinen alfa-terpineol 1,8-cyneol	bakteriostatyczne grzybostatyczne
eukaliptusowy (<i>Eucalypti oleum</i>)	liście różnych gatunków eukaliptusa, m.in. gałkowego (<i>Eucalyptus globulus</i>)	1,8-cyneol (powyżej 80%) p-cymen alfa-pinen limonen kamfen geraniol	bakteriostatyczne grzybostatyczne sekretolityczne sekretomotoryczne wykrztuśne stabo rozkurczające miejscowo rozgrzewające
goździkowy (<i>Caryophylli oleum</i>)	pęczki kwiatowe goździkowca wonnego, zwanego też korzennym, aromatycznym, czapetką pachnącą, jambłusznikiem goździkowym (<i>Eugenia caryophyllata</i> , syn. <i>Syzygium aromaticum</i> , <i>Jambosa</i> <i>caryophyllus</i> , <i>Caryophyllus aromaticus</i>)	fenole pochodne fenylopropanu (eu- genol do 95%, acetoeugenol 2-15%, izoegenol) seskwiterpeny (alfa- i beta-kariofilen) aldehyd i kwas benzoesowy terpeny (alfa- i beta-pinen, limonen)	przeciwbakteryjne przeciwgrzybicze miejscowo znieczulające
kolendrowy (<i>Coriandrii oleum</i>)	owoce kolendry siewnej (<i>Coriandrum sativum</i>)	alkohole: linalol (60-75%), geraniol, cymol i ich estry borneol (olejek rosyjski) tymol (olejek indyjski) limonen alfa- i beta-pinen kamfen cymen	przeciwbakteryjne
melisowy (<i>Melissae oleum</i>)	liście melisy lekarskiej (<i>Melissa officinalis</i>)	cytral (nadający charakterystyczny, cytrynowy zapach) linalol cytroneal	antyseptyczne
mięty pieprzowej (<i>Menthae piperitae oleum</i>)	liść mięty pieprzowej (<i>Mentha piperita</i>)	mentol i jego estry ketony (menton, izomenton, piperyton) monoterpeny (limonen, felandren, alfa-pinen) mentofuran seskwiterpeny (kariofilen i jego tlenki)	chłodzące miejscowo znieczulające przeciwbakteryjne
oregano (<i>Origani oleum</i>)	ziele oregano (lebidki pospolitej) (<i>Origanum vulgare</i>)	karwakol octan geranylu p-cymen tymol	odkażające wykrztuśne
rozmarynowy (<i>Rosmarini oleum</i>)	liść rozmarynu lekarskiego (<i>Rosmarinus officinalis</i>)	borenol cynel kamfora	rogrzewające antyseptyczne miejscowo znieczulające
tymiankowy (<i>Thymi oleum</i>)	ziele tymianku pospolitego (<i>Thymus vulgaris</i>)	fenole: tymol (30-50%), karwakol (do 5%) i ich etery metylowe monoterpeny: beta-pinen, limonen, p-cymen, myrcen, alfa-terpinen alkohole terpenowe: linalol, borneol, 1,8-cyneol, terpineol i ich estry	bakteriobójcze grzybobójcze wykrztuśne

W pracy Schapowal i wsp. wykazano, że aerozol zawierający wyciąg z szafalii i jeżówki jest równie skuteczny w doraźnym redukowaniu objawów wirusowego zapalenia gardła jak aerozol zawierający chlorheksydynę i lidokainę, przy czym oba były skuteczniejsze niż placebo [1].

Zastosowanie *kwiatów jeżówki purpurowej* w leczeniu i profilaktyce infekcji górnych dróg oddechowych ma wyjątkowo długą tradycję. Roślina ta jest znana i ceniona ze względu na swoje właściwości przeciwzapalne i immunomodulujące, związane najprawdopodobniej z wpływem na receptory endokannabinowe. Przypisuje się jej też działanie przeciwwirusowe i przeciwbakteryjne.

Szałwia to również roślina tradycyjnie stosowana w chorobach górnych dróg oddechowych i jamy ustnej. Wykazuje działanie przeciwzapalne, przeciwbólowe, antybakteryjne i ściągające, wynikające z obecności w liściach garbników.

Aerozole bazujące na wyciągach roślinnych charakteryzują się ponadto niejednokrotnie lepszymi walorami smakowymi niż leki syntetyczne i są lepiej tolerowane przez pacjentów [1,16].

Podsumowanie

Aeroterapia stanów zapalnych gardła rozwija się bardzo dynamicznie w ostatnich latach. Podawanie substancji dezynfekujących, przeciwzapalnych i nawilżających w postaci aerozolu wiąże się z dużą wygodą i prostotą stosowania, przyczynia się ponadto do ograniczenia wykorzystywania ogólnoustrojowych niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) i chemioterapeutyków. W porównaniu np. z pastylkami do ssania, aerozole pozwalają szybko i skutecznie dostarczyć lek w zmienione zapalnie miejsce. Taka postać może również znacznie ułatwić

aplikowanie leków u dzieci. W najbliższych latach należy więc spodziewać się dalszego rozwoju tej formy terapii.

Piśmiennictwo

- Schapowal A, Berger D, Klein P, Suter A. Echinacea/sage or chlorhexidine/lidocaine for treating acute sore throats: a randomized double-blind trial. *Eur J Med Res.* 2009 Sep 1;14(9):406-12.
- Rutter P. Opieka farmaceutyczna. Objawy, rozpoznanie i leczenie. Wrocław : Urban & Partner, 2006.
- Jachowicz R. Farmacja praktyczna. Warszawa: PZWL, 2007.
- Grabicki M, Batura-Gabryel H. Zastosowanie aerozoli w terapii chorób układu oddechowego. *Przew Lek* 2008; 2: 89-95.
- Karolewicz B., Pluta J., Haznar D. Nebulizacja jako metoda podawania leków. *Farm Pol* 65.4 (2009): 291-304.
- Hung NK, Wu CT, Chan SM, Lu CH, Huang YS, Yeh CC, Lee MS, Cheng CH. Effect on postoperative sore throat of spraying the endotracheal tube cuff with benzylamine hydrochloride, 10% lidocaine, and 2% lidocaine. *Anesth Analg.* 2010 Oct;111(4):882-6. doi: 10.1213/ANE.0b013e3181d4854e. Epub 2010 Mar 19.
- Agarwal A, Nath SS, Goswami D, Gupta D, Dhiraaj S, Singh PK. An evaluation of the efficacy of aspirin and benzylamine hydrochloride gargle for attenuating postoperative sore throat: a prospective, randomized, single-blind study. *Anesth Analg.* 2006 Oct;103(4):1001-3.
- Kati I, Tekin M, Silay E, Huseynoglu UA, Yildiz H. Does benzylamine hydrochloride applied preemptively reduce sore throat due to laryngeal mask airway? *Anesth Analg.* 2004 Sep;99(3):710-2, table of contents.
- Kostowski W., Herman Z.S. Farmakologia. Podstawy farmakoterapii. Warszawa : PZWL, 2010.
- Thompson A, Reader S, Field E, Shephard A. Open-label taste-testing study to evaluate the acceptability of both strawberry-flavored and orange-flavored amylmetacresol/2,4-dichlorobenzyl alcohol throat lozenges in healthy children. *Drugs R D.* 2013 Jun;13(2):101-7. doi: 10.1007/s40268-013-0012-x.
- Wade AG, Morris C, Shephard A, Crawford GM, Goulder MA. A multicentre, randomised, double-blind, single-dose study assessing the efficacy of AMC/DCBA Warm lozenge or AMC/DCBA Cool lozenge in the relief of acute sore throat. *BMC Fam Pract.* 2011 Feb 18;12:6. doi: 10.1186/1471-2296-12-6.
- Świercz R., Halatek J., Majcherek W., Grzeleńska Z., Wąsowicz W. Toksyczne działanie chlorku benzalkoniowego na zwierzęta i ludzi. *Medycyna Pracy* 2007;58(2):139 – 142.
- Cortat M, Fels P. In vitro activity of benzoxonium chloride on selected buccopharyngeal pathogens. *Arzneimittelforschung.* 1987 Apr;37(4):463-6.
- Sreenivasan PK, Harasztyvi V, Zambon JJ. Antimicrobial efficacy of 0.05% cetylpyridinium chloride mouthrinses. *Lett Appl Microbiol.* 2013 Jan;56(1):14-20. doi: 10.1111/lam.12008. Epub 2012 Nov 2.
- Farrer F. Sprays and lozenges for sore throats. *S Afr Pharm J* 2011;78(4):26-31.
- Strzelecka H., Kowalski J. Encyklopedia ziołolecznictwa i ziołolecznictwa. Warszawa: PWN, 2000.
- Johar P, Grover V, Topp R, Behm DG. A comparison of topical menthol to ice on pain, evoked tetanic and voluntary force during delayed onset muscle soreness. *Int J Sports Phys Ther.* 2012 Jun;7(3):314-22.
- Hahn C, Böhm M, Allekotte S, Mösges R. Tolerability and effects on quality of life of liposomal nasal spray treatment compared to nasal ointment containing dexamethasone or isotonic NaCl spray in patients with rhinitis sicca. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2013 Sep;270(9):2465-72. doi: 10.1007/s00405-013-2362-y. Epub 2013 Jan 31.
- Martini MC. Kosmetologia i farmakologia skóry. Warszawa : PZWL, 2009.
- Ben-Arye E, Dudai N, Eini A, Torem M, Schiff E, Rakover Y. Treatment of Upper Respiratory Tract Infections in Primary Care: A Randomized Study Using Aromatic Herbs. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2011;2011:690346. doi: 10.1155/2011/690346. Epub 2010 Nov.
- Grabicki M, Batura-Gabryel H. Aeroterapia. *Przew Lek* 2007; 1: 123-127.
- McNally D, Shephard A, Field E. Randomised, double-blind, placebo-controlled study of a single dose of an amylmetacresol/2,4-dichlorobenzyl alcohol plus lidocaine lozenge or a hexylresorcinol lozenge for the treatment of acute sore throat due to upper respiratory tract infection. *J Pharm Pharm Sci.* 2012;15(2):281-94.

Adres Autorki: mgr farm. Joanna Krajewska
e-mail: joanna.krajewska@gmail.com

Depresja jako choroba i problem społeczny

Depression – mental disorder and social problem

Michał Abendrot

Studenckie Koło Naukowe przy Zakładzie Chemii Fizycznej, Wydział Farmaceutyczny WUM
opiekun koła: dr n. farm. Katarzyna Paradowska

Oddano do publikacji: 02.12.2013 [PDF](#) FULL-TEXT www.gabinetprywatny.com.pl

■ **Streszczenie:** Ostatnio coraz więcej uwagi poświęca się zwiększonemu występowaniu zaburzeń na tle psychicznym. Jednym z nich jest depresja, w przypadku której doszukuje się wielu przyczyn. Artykuł skupia się na ich wskazaniu, podając jednocześnie możliwe sposoby dotyczące rozwiązania tych problemów. **Słowa kluczowe:** depresja, neuroprzekaźniki, leki przeciwdepresyjne, 5-hydroktryptamina.

■ **Abstract:** Recently more attention is given to increased occurrence of mental disorders. One of them is depression for which many reasons are being found. This article focuses on indicating the causes of this disorder and giving possible solutions to them. **Key words:** depression, neurotransmitters, thymoleptic medications, 5-hydroxytryptamine.

■ Wprowadzenie

Szacuje się, że w 2020 r. depresja znajdzie się na drugim miejscu pod względem chorób dotyczących osoby dorosłe [1]. W obliczu tej prognozy depresja będzie problemem społecznym, którego nie można zbagatelizować. Dlatego ważna jest popularyzacja wiedzy o środkach, które pozwolą na ograniczenie liczby osób cierpiących z powodu tej choroby. Dodatkowo mogą one wpłynąć na szybsze jej zdiagnozowanie.

Każdy z nas miewa lepsze i gorsze dni. Na naszą osobowość, sposób myślenia oraz dokonywane wybory oddziałuje mnóstwo czynników. Można powiedzieć, że wszystko to, co nas otacza, wpływa na kondycję psychiczną w sposób bezpośredni lub pośredni. Powstaje więc pytanie: jak właściwie zadbać o utrzymanie dobrego

nastroju? Jest to szczególnie istotne w okresie jesienno-zimowym, gdyż wtedy obserwuje się tendencję do gorszego samopoczucia.

Zainteresowanie depresją wynika prawdopodobnie z powszechności jej występowania oraz licznych powiązań z innymi chorobami. Obecnie prowadzone są badania nad występowaniem zaburzeń nastroju przy współistnieniu innych chorób, takich jak polineuropatia u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek, czy niewydolność serca. Równie interesujące wydają się badania nad *locus genu*, który warunkuje predyspozycję do wystąpienia depresji.

■ O depresji

Termin „depresja” jest wieloznaczny: w języku codziennym używa się go w odniesieniu

do złego samopoczucia, obniżonego nastroju i przygnębienia, niezależnie od przyczyn tego stanu. W psychiatrii terminem tym określa się szczególny rodzaj zaburzeń nastroju i emocji, które można uznać za zjawisko chorobowe, wymagające pomocy lekarskiej [9].

W etiologii depresji rozważa się: predyspozycje genetyczne, podłoże psychologiczne i społeczne, a także zaburzenia neuroprzekaznictwa w mózgu. Na pierwszy z wymienionych czynników, czyli genotyp, nie mamy wpływu, jednak jesteśmy w stanie wpływać na pozostałe.

Czynniki psychologiczne to najczęściej strata kogoś bliskiego lub czegoś ważnego. Na czynniki społeczne składają się: izolacja w społeczności, odrzucenie przez osoby z bliskiego otoczenia, odosobnienie.

Wydaje się jednak, że decydującą rolę odgrywa gospodarka hormonalna organizmu. Powszechnie zaakceptowano, że depresja wynika z niedoboru serotoniny, której prekursorem jest tryptofan (Trp). Uważa się, że za wystąpienie depresji odpowiada zaburzenie równowagi hormonów wytwarzanych w strukturach limbiczno-podwzgórzowych. Występują tam neurony noradrenergiczne, dopaminergiczne, cholinergiczne oraz serotoninergiczne. Monoaminy, do których należą m.in. noradrenalina (NA), dopamina (DA), serotonina (5-HT), mają wpływ na poszczególne ośrodki mózgu. Zależnie od zespołu objawów towarzyszących wystąpieniu depresji mówi się o następujących zaburzeniach:

- obniżony nastrój, za wystąpienie którego odpowiadają nieprawidłowe proporcje NA, DA oraz 5-HT (oddziałujących na jądro półleżące)
- zmiany masy ciała, co uwarunkowane jest zaburzeniami w ilości 5-HT (głównie w strukturach podwzgórzowych)

- pobudzenia lub zahamowanie psychoruchowe, będące efektem działania DA i NA (w obrębie kory przedczołowej, prążkowania, mózdzku oraz jądra półleżącego).

Leki stosowane w leczeniu depresji mają na celu normalizację odchyłeń ilości wytwarzanych hormonów. Niestety, preparaty używane w leczeniu depresji powodują liczne działania niepożądane (m.in. zaburzenia rytmu serca, przyrost masy ciała oraz upośledzenie procesów pamięciowych), nie dając przy tym gwarancji na całkowite wyleczenie chorego. Powstaje też ważne pytanie, jak długo można je stosować?

Symptomy depresji są dość powszechne. Wydaje się, że nie ma osoby, która nie doświadczyła jakiegoś niepowodzenia życiowego. Problemy w pracy, szkole, na uczelni, czy śmierć bliskiej osoby to jedne z najczęstszych przyczyn występowania depresji. Jeśli stan zachwiania nastroju przeciąga się, sytuacja staje się poważniejsza. Brak motywacji, zaburzenia koncentracji, a finalnie stan apatii – to najczęstsza droga do wpadnięcia w samonapędzające się koło depresji. Gdy taki stan utrzymuje się zbyt długo, do zaburzeń psychicznych dołączają zaburzenia somatyczne. Zaliczamy do nich m.in.: spadek masy ciała, brak apetytu i/lub spadek libido. W konsekwencji może dojść do powstawania myśli samobójczych oraz anhedonii, czyli stanu, w którym nic już nie sprawia człowiekowi przyjemności. Jej wystąpienie uznaje się za jeden z kluczowych objawów przy diagnozowaniu depresji.

■ Leczenie depresji

Istnieje wiele sposobów radzenia sobie z depresją. Farmakoterapia wykorzystuje substancje lecznicze zarówno syntetyczne, jak

i pochodzenia naturalnego. Obecnie dysponujemy całym zasobem leków przeciwdepresyjnych. Klasyfikuje się je pod względem mechanizmu działania oraz budowy chemicznej cząsteczki. Wspólną cechą leków stosowanych w leczeniu depresji jest ich wpływ na zmniejszenie deficytu neurotransmiterów oraz poprawę przesyłania informacji przez neurony wydzielające serotoninę i noradrenalinę do struktur korowych i podkorowych, docierających do układu limbicznego z pnia mózgu. Do omawianej grupy zaliczamy wymienione niżej leki.

Leki hamujące wychwyt zwrotny neuroprzekazników, które zwiększają stężenie neuroprzekazników NA, 5-HT

- Grupą najliczniej reprezentowaną są pochodne dibenzoazepiny – trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne (TPLD), klasyfikowane jako inhibitory nieselektywne. Należą tutaj m.in.: dezimipramina, imipramina, klomipramina, opipramol, doksepina, amitryptylina oraz maprotylina, której cząsteczkę budują cztery pierścienie. Wymienione leki znajdują zastosowanie w leczeniu ostrych epizodów dużej depresji, a także w zapobieganiu ich wystąpieniu. Ponadto stosowane są w długotrwałym leczeniu dystymii, jak również afektywnej choroby dwubiegunowej w połączeniu ze stabilizatorami nastroju. Szczególnymi wskazaniami do stosowania klomipraminy są: lęk napadowy, moczenie nocne u dzieci, a także zespoły bólowe (tzw. ból psychogeny), gdzie używana jest również amitryptylina. Ze względu na nieselektywne działanie leków tej grupy, wachlarz działań niepożądanych jest pokaźny. Blokowanie receptorów alfa₁-adrenergicznych rzutuje na możliwość wystąpienia niedociśnienia ortostatycznego,

zaś antagonizm receptorów H₁ warunkuje działanie sedatywne. Z kolei objawy niepożądane, takie jak: suchość i metaliczny posmak w ustach, zaparcia, tachykardia, zaburzenia w oddawaniu moczu oraz upośledzenie procesów poznawczych, są charakterystyczne dla działania cholinolitycznego. Należy nadmienić również, że przy jednoczesnym podaniu innych cholinolityków znacznie wzrasta niebezpieczeństwo wystąpienia ośrodkowego zespołu antycholinergicznego. Biorąc pod uwagę, że leki tej grupy są dobrze znane, tanie i skuteczne, w wielu przypadkach są one dość szeroko stosowane, jednak nie możemy zapomnieć o ich kardiotoxyczności. Zdolność do hamowania wychwytu zwrotnego NA oraz 5-HT, wykazujące działanie zbliżone do klasycznych TPLD, mają substancje o innej budowie: milnacipran (pochodna cyklopropanu) oraz wenlafaksyna, będąca pochodną cykloheksanolu. Związki te wykazują bardzo słabo zaznaczone działanie cholinolityczne. Ponadto porównując milnacipran z TPLD, należy zauważyć, że nie wykazuje on kardiotoxyczności.

- Selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI) różnią się od opisywanej wyżej grupy brakiem działania cholinolitycznego oraz antyhistaminowego, dzięki czemu cechuje je szeroki indeks terapeutyczny, obejmujący również leczenie bulimii, otyłości oraz uzależnienia alkoholowego. Cechy charakterystyczne skupiają się na dużym powinowactwie do białek osocza, minimalnym wpływie na układ krążenia, tendencji do spadku masy ciała oraz negatywnym działaniu na funkcje seksualne. SSRI, a wśród nich sertralina, citalopram, fluoksetyna, S-citalopram, fluoksamina, a także paroksetyna, są przeciwwskazane

u osób z tendencją do myśli samobójczych, chorych na padaczkę, kobiet w ciąży i karmiących oraz u osób nadwrażliwych. Ważne jest, żeby pamiętać o możliwości wystąpienia nieprzyjemnego w skutkach zespołu serotoninowego, który może zostać wywołany przez stosowanie SSRI z innymi lekami zwiększającymi poziom serotoniny w błonie postsynaptycznej, czy z węglanem litu. Równie istotna informacja dotyczy możliwości interakcji leków z tej grupy z warfaryną, której działanie zostaje nasilone. Leki z grupy SSRI są inhibitorami cytochromu CYP2D6, który odpowiada za metabolizm neuroleptyków, TLPD, cymetydyny oraz fenytoiny. Powszechnie wiadomo, iż jednoczesne zastosowanie substratu danego enzymu z inhibitorem metabolizmu tego enzymu będzie prowadziło do zwiększenia stężenia substratu, co może także istotnie zwiększyć działania niepożądane leku. Z tego właśnie względu apeluje się o zachowanie szczególnej ostrożności w odniesieniu do wystąpienia tego typu interakcji.

- Grupa selektywnych inhibitorów wychwytu zwrotnego noradrenaliny (SNRI) reprezentowana jest przez pochodną morfoliny, czyli reboksetynę. W porównaniu do SSRI w mniejszym stopniu działa na przewod pokarmowy (nudności, wymioty, biegunka) oraz mniej ingeruje w zaburzenia czynności seksualnych. Z drugiej strony powoduje przyrost masy ciała i hipotonię ortostatyczną, stojąc niejako w opozycji do SSRI. Ze względu na wysoką selektywność wobec NA nie działa na receptory serotonergiczne i dopaminergiczne, a ponadto nie wykazuje efektu sedatywnego. Jej działanie, podobnie jak wspomnianych wyżej grup leków, uwidacznia się najszybciej po 2 tygodniach stosowania. Czas ten jest podobny dla gru-

py SSRI, natomiast dla nieselektywnych inhibitorów wychwytu zwrotnego NA i 5-HT wynosi co najmniej 4 tygodnie.

Leki o receptorowym mechanizmie działania reprezentowane przez substancje o typowej budowie czteropięścieniowej – mianseryna oraz mirtazapina

Obie substancje zaliczane są do pochodnych piperazynoazepiny, wykazują negatywne działanie sedatywne poprzez blokadę receptora H_1 . Mechanizm działania przeciwdepresyjnego polega na blokowaniu takich receptorów jak receptor serotonergiczny drugi ($5-HT_2$) oraz receptor alfa₂-adrenergiczny. Mirtazapinę charakteryzuje dodatkowe działanie anksjolityczne (co jest wypadkową pośredniego wpływu pobudzającego receptor $5-HT_1$), co więcej – nie powoduje zaburzeń pracy przewodu pokarmowego, charakterystycznych dla grupy SSRI. Właściwość ta wynika z możliwości blokowania receptora $5-HT_3$ umiejscowionego powszechnie w przewodzie pokarmowym i w ośrodku wymiotnym rdzenia przedłużonego.

Leki o działaniu atypowym reprezentowane przez tianeptynę

Jej mechanizm działania nie jest do końca poznany. Wiadomo jednak, że substancja ta chroni neurony podczas reakcji stresowej, co stanowi efekt pobudzenia neuronów piramidowych oraz hamowania hormonalnej współzależności na osi wzgórze-przysadka-nadnercza. Tianeptyna (poza standardowym działaniem przeciwdepresyjnym) działa również anksjolitycznie i korzystnie wpływa na procesy uczenia się. Nie wykazuje działania psychostymulującego ani efektu sedacji. Może być stosowana przez osoby w pode-

szłym wieku, gdyż jej tolerancja jest oceniana jako dobra.

■ Inhibitory monoaminooksydazy (IMAO) hamujące enzym będący markerem zewnętrznej błony mitochondriów

Monoaminooksydaza (MAO) przeprowadza reakcję oksydacyjnej deaminacji odpowiednich aryloalkilamin, unieczynniając je w ten sposób. Zatem IMAO prowadzą do ograniczenia metabolizmu neurotransmiterów, zwiększając w ten sposób ich stężenie. W leczeniu rzadko stosuje się inhibitory nieselektywne, których w Polsce w ogóle brak, dlatego alternatywną drogą stanowią inhibitory selektywne. Oksydaza monoaminowa ma dwie izoformy: MAO-A oraz MAO-B. Leki hamujące tę drugą izoformę (selegilina, rasagilina) stosowane są w leczeniu choroby Parkinsona. Moklobemid jest przedstawicielem selektywnych IMAO-A, który nie wywiera toksycznego efektu na układ krążenia i narządy mięszkowe. Leki tej grupy stosowane są w leczeniu depresji atypowych, w których TPLD zawiodły, a także w zapobieganiu epizodom lęku napadowego. Z klinicznego punktu widzenia istotne jest przestrzeganie zaleceń dietetycznych, które opierają się na unikaniu spożywania pokarmów bogatych w tyraminę (żółte sery, czerwone wino, piwo, czekolada, bób, fasola, banany oraz suszone i solone ryby, a wśród nich wędzone i marynowane śledzie). Wszystko dlatego, by ograniczyć możliwość tragicznego w skutkach przetomu nadciśnieniowego, wywołanego przez nasilone sympatykomimetyczne działanie tyraminy, spowodowane jej zahamowanym rozkładem przez IMAO. Trzeba zaznaczyć, że każdy lek wpływający na stężenie amin metabolizowanych przez MAO jest przeciwwskazany lub też powinien być stosowany z dużą ostrożnością.

■ Leki normotymiczne wykazujące działanie antymaniakalne, zapobiegające nawrotom choroby afektywnej dwubiegunowej oraz częściowo antydepresyjne

Najważniejszym przedstawicielem w tej grupie są sole dostarczające kationów Li^+ , których aniony mogą stanowić: węglany, chlorki, siarczany (VI), octany, czy cytryniany. Działania niepożądane jonów litu wywołane są przez hamowanie wydzielania tyreotropiny. Dlatego w wielu przypadkach zaleca się monitorowanie stężenia jonów litu we krwi, gdyż różnica między stężeniem terapeutycznym a stężeniem toksycznym, przy niewłaściwie prowadzonej farmakoterapii, jest dość niewielka. Przy wystąpieniu objawów zatrucia należy niezwłocznie podać pacjentowi dużą ilość wody oraz jonów Na^+ , co przyspiesza usuwanie jonów litu z ustroju; jeśli jednak te zabiegi nie są wystarczające, wymagana jest wówczas hemodializa. Aby zminimalizować ryzyko interakcji jonów litu, przeciwwskazane jest jednoczesne stosowanie diuretyków o charakterze tiazydowym. Przeciwwskazane jest także stosowanie litu w sytuacji zmniejszonego klirensu nerkowego, który może być efektem wieku podeszłego. Warto również dodać, że preparaty litu powodują nasilenie niepożądanych objawów pozapiramidowych, wynikających ze stosowania neuroleptyków [7].

Poza lekami syntetycznymi często stosowane są substancje pochodzenia naturalnego:

■ Ziele dziurawca (*Hyperici herba*)

Dziurawiec jest rośliną znaną od dawna. Jego działanie jest uzależnione od rodzaju uzyskanego z niego przetworu roślinnego. Napary i wyciągi wodne zawierają związki hydrofilowe, m.in. glikozydy flawonoidowe, garbniki czy fenolokwasy. Przekłada się to na ich działanie ściągające i spazmolityczne. Z kolei roz-

twory olejowe lub alkoholowe, w których skład wchodzi substancje o znacznej lipofilności, stosowane są w stanach obniżonego nastroju. Uzasadnieniem takiego zastosowania jest skład wyciągu. Wyciąg alkoholowy zawiera związki z grupy ksantonów, które uważane są za inhibitory MAO (monoaminooksydazy), czyli enzymu, który odpowiada za katabolizm neuroprzekaźników. Należy dodać, że w skład wyciągu lipofilnego wchodzi także: amentoflawon (należący do grupy biflawonów) o działaniu diazepamopodobnym, jak również hyperycyna, która ma właściwości fotoczułające i klasyfikowana jest do pochodnych naftodiantronów. Pamiętajmy, że substancje zawarte w dziurawcu należą do induktorów izoenzymów cytochromu P450, który metabolizuje substancje lecznicze. Ziele dziurawca powinno być stosowane ostrożnie, z uwagi na interakcje z innymi lekami. Może powodować zmniejszenie stężenia we krwi leków przeciwzakrzepowych, przeciwwirusowych, immunosupresyjnych, a także niesteroidowych leków przeciwpalnych oraz statyn. [8]

■ **Korzeń żeń-szenia (*Ginseng radix*)**

Jest dość powszechnie stosowanym surowcem farmaceutycznym ze względu na wiele kierunków działania. W surowcu zawarte są związki należące do grupy saponin triterpenowych, glikozydów kwasu oleanolowego, a także peptydoglukany. Biologiczne działanie jego składników czynnych (należących do grupy saponin triterpenowych) w korze mózgowej opiera się na działaniu podobnym do serotoniny, czyli hormonu odpowiedzialnego za regulację nastroju, snu, apetytu; ponadto pomaga w utrzymaniu odpowiedniego ciśnienia krwi. Związkiem, któremu przypisuje się takie działanie, jest panaksozyd A, zwany inaczej ginsenozydem Rb₁. Wyniki badań prowa-

dzonych z użyciem tego związku pokazują, że najprawdopodobniej jest on agonistą receptorów 5-HT_{2A}. [12]

■ **Ziarna rośliny *Griffonia simplicifolia***

Zawierają spore ilości 5-hydroksytryptofanu (5-HTP), czyli aminokwasu będącego prekursorem serotoniny w organizmie człowieka. Jednak biorąc pod uwagę ograniczony stan wiedzy na temat tej rośliny, jej szersze zastosowanie wymaga dalszych badań [2].

■ **Szafran**

Tak potocznie nazywa się przyprawę otrzymaną z pręcików krokusa purpurowego (*Crocus Sativus*). Uznawana jest za najdroższą przyprawę świata. Nadaje potrawom niepowtarzalnych walorów smakowych, a dodatkowo odznacza się właściwościami leczniczymi. W niektórych krajach ze względu na jej wielokierunkowe działanie uznawana jest za panaceum. Działa przeciwutleniająco, antybakteryjnie, przeciwskurczowo, wspomaga trawienie i apetyt. Ponadto przyprawa ta poprawia nastrój. Wykazano, że szafran wpływa na wzrost stężenia neuroprzekaźników, takich jak serotonina oraz dopamina. Z kolei jego działanie porównywalne jest do znanych syntetycznych leków, stosowanych w zaburzeniach nastroju: imipraminy oraz fluoksetyny [1].

■ **Co jeszcze ma wpływ na nastrój?**

Dieta stanowi ważny czynnik kształtujący zdrowie zarówno fizyczne, jak i psychiczne. Powszechnie wiadomo, że węglowodany poprawiają nasz nastrój (np. czekolada). Stężenie cukrów prostych we krwi po spożyciu wysokowęglowodanowego posiłku sprzyja uwalnianiu insuliny z komórek β wysp trzustki. Pod wpływem działania insuliny dochodzi do zmniejszenia stężenia wszystkich wolnych

aminokwasów we krwi, poza tryptofanem. Dzięki temu inne aminokwasy nie konkurują z Trp o przechodzenie bariery krew-mózg, dlatego zwiększa się jego dostępność dla mózgu, który syntetyzuje z niego serotoninę. Z kolei pokarm o dużej zawartości białek, ze względu na większą ilość wolnych aminokwasów we krwi, przyczynia się do zmniejszenia syntezy serotoniny [11]. Do wytwarzania 5-hydroksytryptaminy konieczna jest witamina B₆, dlatego osoby z obniżonym nastrojem powinny pomyśleć o dostarczeniu pirydoksyny wraz z pożywieniem lub ewentualnie o suplementacji. Dieta musi być właściwie zbilansowana, gdyż to, jak oceniamy siebie patrząc w lustro, powinno być powodem do uśmiechu lub motywacją do wprowadzenia zmian, nie zaś powodem do wzbudzenia negatywnych emocji.

Wysiętek fizyczny działa prewencyjnie na depresję. Warto wspomnieć, że uprawianie sportu podnosi poziom serotoniny w mózgu. Najlepiej jest uprawiać sport przy dużej dostępności światła słonecznego, gdyż zmniejsza ono straty tryptofanu na syntezę melatoniny, co z kolei rzutuje na zwrócenie szlaku metabolicznego Trp na tworzenie serotoniny. Dobrą alternatywą dla sportu mogą stanowić długie spacerunki, szczególnie w ciągu dnia.

Oprócz wyżej wymienionych, istnieją inne, nieinwazyjne sposoby radzenia sobie z obniżeniem nastroju. Należy podkreślić, że żaden lek nie zastąpi nam szczerzej rozmowy z przyjaciółmi, czy z rodziną. Każdy z nas ma kogoś, na kim może polegać, dlatego nie należy bać się mówienia o swoich problemach. Pamiętajmy również, że gdy doświadczamy czegoś przykrego, przestajemy myśleć racjonalnie, dlatego tak ważna jest opinia innej osoby, która spojrzy na nasz problem w sposób obiektywny.

Podsumowanie

W dzisiejszych czasach coraz częściej notuje się występowanie choroby, jaką jest depresja. Przyczyn tego stanu należy upatrywać w coraz szybszym tempie życia ludzi i nieustannym zatracaniu podstawowych wartości międzyludzkich. Ta pozornie nieduża zmiana ludzkiego zachowania może wiązać się po pewnym czasie z obniżeniem nastroju, co przekłada się niejednokrotnie na bardziej poważne konsekwencje. Mimo że obecnie dysponujemy szerokim zasobem środków do walki z depresją, to żaden z nich nie zastąpi nam człowieka. Choć wydaje się, że łatwiej jest tyknąć tabletkę, niż poświęcić komuś nieco swojego cennego czasu, to w tym przypadku nie zdaje to egzaminu. Pamiętajmy zatem, by dbać o kontakty z innymi ludźmi. Z tego powodu złota maksyma: „lepiej zapobiegać niż leczyć”, która przypisywana jest greckiemu lekarzowi Hipokratesowi, wydaje się być bardzo trafna, dlatego też powinniśmy o niej pamiętać.

Piśmiennictwo:

1. Akhondzadeh et al., 2004, Comparison of *Crocus sativus* L. and Imipramine in the treatment of mild to moderate depression: a pilot double blind randomised trial, *BMC Complement Altern Med*, 4: 12.
2. An HPLC method for the direct assay of the serotonin precursor, 5-hydroxytryptophan, in seeds of *Griffonia simplicifolia*. *Phytochem Anal.* 2002 Nov-Dec;13(6):333-7.
3. Blecha K., Wawer I.: *Profilaktyka zdrowotna i fitoterapia*. Wyd. 1. Bonimed, Żywiec 2011.
4. Escobar C., Osorio AT, Saderi N., Salgado-Delgado R. *Depression Research and Treatment Volume 2011* (2011).
5. Gorczyca M., Zejc A. *Chemia leków*. Wyd. 3. T. 1 i 2, Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2008.
6. Herman S., Kostowski W. *Wyd. 3. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2008*.
7. Janiec W.: *Kompedium farmakologii*. Wyd. 3 uaktualnione i rozszerzone; Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2010.
8. Kohlminzer S.: *Farmakognozja*; Wyd. 5 unowocześnione, Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2007.
9. Pużyński S.: *Depresje i zaburzenia afektywne*. Wyd. 5, Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2008.
10. Rossenwasser AM, Wirz-Justice A. *Circadian rhythms and depression: clinical and experimental models*. Handbook of Experimental Pharmacology: Physiology and Pharmacology of Biological Rhythms. Vol. 125. Berlin, Germany: Springer; 1997. pp. 457-461, 464-479.
11. Wurtman RJ, Wurtman JJ. Brain serotonin, carbohydrate-craving, obesity and depression. Department of Brain and Cognitive Sciences and Clinical Research Center, Massachusetts Institute of Technology, Cambridge 02139, USA.
12. Yamada N., Araki H., Yoshimura H.: Identification of antidepressant-like ingredients in ginseng root (*Panax ginseng* C.A. Meyer) using a menopausal depressive-like state in female mice: participation of 5-HT2A receptors. *Psychopharmacology (Berl)*. 2011 Aug;216(4):589-99.

Michał Abendrot

e-mail: michal.abendrot@gmail.com

Formy leków i związek postaci leku z jego przyswajaniem

Pharmaceutical dosage forms and its impact on the bioavailability of drugs

mgr farm. Karolina Skoczyńska, mgr farm. Aleksandra Baran

Oddano do publikacji: 19.12.2013 [PDF](#) FULL-TEXT www.gabinetprywatny.com.pl

■ **Streszczenie:** Biodostępność leku zależy nie tylko od właściwości substancji leczniczej, lecz w dużej mierze od wyboru drogi podania i postaci farmaceutycznej leku. Różnorodność dróg podania umożliwia wybór najbardziej dogodnej i jak najmniej inwazyjnej formy dostarczenia leku do organizmu oraz dostosowanie do wieku, stanu zdrowia czy właściwości osobniczych pacjenta. Wyróżnia się podział postaci leku ze względu na właściwości fizyczne oraz ze względu na drogę podania. Podanie doustne jest najbardziej rozpowszechnioną formą stosowania produktów leczniczych. W przypadku substancji leczniczych, które w dużym stopniu ulegają metabolizmowi pierwszego przejścia w wątrobie, istnieje ryzyko nieuzyskania stężenia terapeutycznego w wyniku inaktywacji znacznej części leku. Z kolei biodostępność przy podaniu dożylnym leków w roztworach wodnych wynosi 100%, lecz leki podane do krążenia ogólnego dowolną, z wyjątkiem dotętnicznej, drogą ulegają efektowi pierwszego przejścia w płucach. Obecnie na rynku dostępne są preparaty o kontrolowanym, przedłużonym oraz ciągłym uwalnianiu i przedłużonym działaniu. W celu przedłużenia uwalniania leku w żołądku stosuje się tabletki i mikrosfery pływające (flotacyjne) oraz paletki o zwiększonej gęstości. W nowoczesnym leku stosuje się modele wielokompartmentowe umożliwiające dotarcie substancji leczniczej do odpowiedniego miejsca w odpowiednim czasie i ilości. Nowoczesne transdermalne przezskórne systemy terapeutyczne ITS (ang. *intra-dermal therapeutic system*) stanowią obecnie najbardziej zaawansowaną technologicznie i wyspecjalizowaną postać leku przeznaczoną do stosowania na zdrową skórę. **Słowa kluczowe:** biodostępność, postać farmaceutyczna leku, droga podania, uwalnianie, wchłanianie, przezskórny system terapeutyczny.

■ **Abstract:** The bioavailability of the drug depends not only on the properties of medicinal substance. Notably, a pharmaceutical dosage form and route of administration have a large impact on drug release and absorption. A large variety of routes of administration allows to select the most convenient and least invasive form of delivery of the drug into the organism. Dosage form should be chosen also due to other important aspects like patient's age, health condition or individual features. The classification of the pharmaceuticals dosage forms can be made based on the physical properties of the drug either on the route of administration. Oral route is the most common for medicinal products. However, it should be underlined that medicinal substances which largely undergo the first-pass metabolism in the liver are likely to the risk of not receiving therapeutic concentration of the drug due to its inactivation by liver enzymes. The bioavailability of the drug when administered intravenously in aqueous solution is 100% but if the drug is given systemically, besides intrarterial route of administration, it undergoes extrahepatic first-pass effect in lungs. Currently, there are available drug formulations with controlled, prolonged and sustained release and prolonged pharmacotherapeutic effect. In order to prolong the release of the drug in the stomach, the floating tablets and microspheres, also paddles with increased density can be applied. The modern pharmaceutical dosage forms offer a multi-compartment systems to deliver the active substance to a desired location in a precisely defined quantity and time. Furthermore, transdermal therapeutic systems (TTS) are the most technologically advanced and specialized drug formulation designed for use on healthy skin. **Key words:** bioavailability, release, absorption, pharmaceutical dosage form, route of administration, transdermal therapeutic systems.

■ Wprowadzenie

Szybkość działania leku jest w dużej mierze zależna od drogi jego podania oraz postaci, w jakiej zostanie wprowadzony do organizmu. Aby osiągnąć efekt farmakologiczny, lek musi przejść szereg złożonych procesów, takich jak uwalnianie, wchłanianie, dystrybucja, a następnie metabolizm i stopniowa eliminacja z ustroju. Wyjątek stanowią leki podawane dożylnie oraz niektóre o działaniu miejscowym (te, które po podaniu na skórę lub błonę śluzową nie ulegają wchłanianiu do układu krwionośnego) [1].

■ Losy leku w organizmie

Wchłanianie to ruch leku z jego miejsca wchłaniania do kompartmentu centralnego oraz szybkość, z jaką proces ten zachodzi. Dla stałych postaci wchłanianie wymaga najpierw rozpuszczenia, np. tabletki lub kapsułki, a następnie uwolnienia leku. Dla klinicystów większe znaczenie ma biodostępność niż wchłanianie.

Biodostępność określa stopień oraz szybkość wchłaniania produktu leczniczego przez organizm do miejsca działania lub do płynu biologicznego, z którego ten lek będzie miał dostęp do swojego miejsca docelowego działania. Jest ona uzależniona od: właściwości substancji leczniczej, charakterystyki postaci leku, czynników fizykochemicznych (pH), zachodzących w wątrobie procesów, takich jak metabolizm, wydalanie żółciowe (efekt pierwszego przejścia) oraz trafienie do krążenia ogólnego.

Uwalnianie oraz wchłanianie są ściśle zależne od postaci farmaceutycznej leku i drogi podania. Uwalnianie substancji leczniczej z postaci farmaceutycznej leku jest kluczowym etapem dla jego wchłaniania do krwi i osiągnięcia stężenia terapeutycznego.

Aby substancja czynna mogła trafić z miejsca podania do określonego receptora, musi najpierw przeniknąć przez bariery biologiczne.

Do głównych barier biologicznych należą błony komórkowe zbudowane z podwójnej warstwy fosfolipidów. Transport błonowy odbywa się w największej mierze na zasadzie dyfuzji biernej. Mniejszą rolę odgrywa transport aktywny z udziałem przenośników oraz pinocytoza.

Lek we krwi wiąże się z białkami osocza. Albuminy są głównym transporterem leków o charakterze kwasowym, natomiast alfa-glikoproteiny posiadają odczyn kwasowy i wiążą się odwracalnie z substancjami leczniczymi o charakterze zasadowym. Proces wiązania z białkami jest nieselektywny i zależy od wielu czynników, m.in. od stężenia leku oraz jego powinowactwa do miejsca wiążącego. Należy podkreślić, iż tylko frakcja wolna leku może wywołać pożądany efekt terapeutyczny.

Przemieszczając się pomiędzy poszczególnymi kompartmentami substancja lecznicza ulega kolejnemu procesowi, dystrybucji. Jest to proces odwracalny, dlatego też zmiany stężeń leku we krwi mogą odzwierciedlać zmiany stężeń leku w tkankach i płynach ustrojowych. Następnie lek z powrotem trafia do układu krwionośnego, skąd jest transportowany do wątroby, w której zachodzą procesy metaboliczne, bądź jest bezpośrednio wydalany w formie niezmienionej przez nerki oraz w mniejszym stopniu ze śliną, mlekiem.

Zasięg i czas działania leku w ustroju jest ściśle określony przez *parametry farmakokinetyczne*, do których należą:

- biodostępność
- czas biologicznego okresu półtrwania
- szybkość eliminacji
- stopień wiązania z białkami krwi.

Farmakokinetyka zajmuje się matematycznym opisem losów leku w organizmie i jest ściśle związana z formą oraz drogą podania medykamentu.

Podanie doustne oraz w mniejszym stopniu doodbytnicze determinuje konieczność przejścia leku przez wątrobę, w której ulega metabolizmowi pierwszego przejścia. W przypadku substancji leczniczych, które w dużym stopniu ulegają temu procesowi, istnieje ryzyko nieuzyskania stężenia terapeutycznego w wyniku inaktywacji znacznej części leku.

Różnorodność dróg podania umożliwia wybór najbardziej wygodnej, jak i najmniej inwazyjnej formy dostarczenia leku do organizmu oraz dostosowanie do wieku, stanu zdrowia czy właściwości osobniczych pacjenta [1,2].

Klasyfikacja postaci leku

Podział ze względu na właściwości fizyczne wyróżnia postacie: lotne/gazowe, płynne,

półpłynne oraz stałe. Postaci leków można podzielić także ze względu na drogę podania (tab. 1) [3].

Charakterystyka poszczególnych dróg podania leku

Podanie doustne

To najbardziej rozpowszechniona forma stosowania produktów leczniczych oraz suplementów diety, gdyż jest wygodna, niekosztowna, bezpieczna, ogólnie dostępna, umożliwia stosowanie w różnych miejscach i o każdej porze.

W przypadku leków podawanych doustnie bardzo duże znaczenie ma pH: dla przykładu słabe kwasy łatwo się wchłaniają w żołądku, gdzie pH jest bardzo niskie, a słabe zasady w końcowym odcinku przewodu pokarmowego, gdzie pH jest zasadowe.

Miejszem w układzie pokarmowym, gdzie zachodzi najintensywniejsze wchłanianie, jest jelito cienkie, ponieważ kosmki jelitowe zajmują ogromną powierzchnię ok. 200 m².

Klasyfikacja postaci leku ze względu na drogę podania

[Tabela 1]

Droga podania leku	Postać farmaceutyczna leku
Parenteralna	podanie domięśniowe (i.m.) podanie dożylnie (i.v.) podanie podskórne (s.c.) podanie dotętnicze (i.a.)
Doustna	tabletki kapsułki, roztwory (krople, syropy, nalewki, eliksiry) zawiesiny emulsje
Podjęzykowa	aerozol podjęzykowy (np. nitrogliceryna), tabletki (np. captoprilum)
Na skórę	kremy, żele, mazidła, maści
Doodbytnicza	czopki, wlew
Dospojówkowa	zawiesiny, maści, wkładki do oczu
Wziewna	aerozole (np. leki znieczulenia ogólnego)
Leki wewnątrzmaciczne	wkładka wewnątrzmaciczna (np. terapia hormonalna)

Bardzo ważne jest zwrócenie uwagi na fakt, iż niektóre substancje chemiczne ulegają dezaktywacji pod wpływem zbyt kwaśnego środowiska żołądka. W takich przypadkach konieczne jest powlekanie danego preparatu otoczką, która rozpuści się i uwolni lek w pożądanym przez nas odcinku przewodu pokarmowego.

Powlekanie stosuje się również, by zamaskować nieprzyjemny zapach lub smak oraz ułatwić połykanie leku i uniemożliwić jego przyleganie do przetyku, także w przypadku leków powodujących podrażnienie żołądka, jak np. aspiryna [4].

Lek w postaci tabletki niestety nie może być stosowany u wszystkich pacjentów. Przykładem są dzieci, dla których najlepszą postacią jest syrop lub czopki. Także u pacjentów w bardzo ciężkim stanie zdrowia, którzy stracili przytomność lub na skutek urazów czy z innych względów nie mogą połykać, rekomendowane jest podanie parenteralne [5].

Podanie podjęzykowe

Wchłanianie ze śluzówki jamy ustnej ma szczególne znaczenie dla pewnych substancji, pomimo iż powierzchnia wchłaniania jest niewielka. Unaczynienie żyłne prowadzi z jamy ustnej do żyły głównej, z pominięciem efektu pierwszego przejścia w wątrobie. Nitrogliceryna, jako niejonizowana i bardzo dobrze rozpuszczalna w lipidach, ulega szybkiemu wchłanianiu i wykazuje wysoką skuteczność w tym rodzaju podania [3, 6].

Podanie parenteralne

Biodostępność przy podaniu dożylnym leków w roztworach wodnych wynosi 100%. Dzięki podaniu dożylnemu można osiągnąć: szybkie i natychmiastowe działanie leku, które jest niemożliwe podczas stosowania innych dróg,

przy całkowitej przyswajalności oraz łatwej kontroli, np. przed zabiegami chirurgicznymi. Można obserwować również swoistą reakcję pacjenta na dany produkt.

Dożylne podawanie leków daje podstawy do ścisłego monitorowania odpowiedzi pacjenta. W niektórych przypadkach ta droga podania jest niezbędna, aby substancja lecznicza została dostarczona w swojej aktywnej postaci do receptora docelowego. Przykładem są przeciwciała monoklonalne, takie jak infliksimab (przeciwciała przeciwko czynnikowi martwicy guza α (TNF- α – *tumor necrosis factor- α*) mający zastosowanie w terapii reumatoidalnego zapalenia stawów.

Jednakże parenteralne podanie w większości przypadków wymaga hospitalizacji lub pomocy pracowników służby zdrowia, jest stosunkowo drogie, może powodować silne działania niepożądane, gdyż stężenie substancji aktywnej jest duże w osoczu [3].

Wchłanianie w przypadku podania podskórnego i domięśniowego zachodzi na drodze dyfuzji prostej, zgodnie z gradientem stężeń z miejsca podania do osocza. Leki podane do krążenia ogólnego dowolną drogą, z wyjątkiem dotętnicznej, ulegają efektowi pierwszego przejścia w płucach, zanim jeszcze trafią do całego obiegu. Płuca służą jako przejściowy magazyn i filtr dla niektórych substancji.

Należy pamiętać, iż nie wszystkie leki mogą być podawane parenteralnie, np. leki w roztworach olejowych ze względu na powodowanie hemolizy erytrocytów, wytrącanie składników krwi oraz preparaty złożone.

Niezmiernie ważne jest odpowiednie przygotowanie leków infuzyjnych – sprawdzenie, czy nie wystąpi niezgodność farmaceutyczna oraz zachowanie warunków aseptycznych.

Odrębny przypadek stanowią emulsje tłuszczowe typu o/w do podawania dożylnego.

nego, stosowane w żywieniu pozajelitowym jako źródło energii oraz nienasyconych kwasów tłuszczowych. Muszą one spełniać ścisłe wymogi, tj. być jałowe, apirogenne i izoosmotyczne (260–270 mOsm/l). Odczyn pH powinien mieścić się w przedziale od 6,5 do 8,5. Wymagane jest także, aby kropelki lipidów nie miały średnicy większej od 1 μm. Emulsje tłuszczowe łącznie z pozostałymi składnikami odżywczymi podawane są w ściśle zbilansowanych mieszankach odżywczych przez specjalne cewniki żyłne, które wszczepia się do żyły głównej (centralne żywienie pozajelitowe) lub przez kaniule wprowadzane do cieńszych żył obwodowych (obwodowe żywienie pozajelitowe) [11].

■ Podanie podskórne

Wstrzyknięcie w warstwę podskórną dotyczy tylko tych leków, które nie wywołują podrażnień. Szybkość wchłaniania po podaniu podskórnym jest równomierna i powolna w czasie, by zapewnić podtrzymywanie efektu działania leku.

Podskórne zastrzyki są powszechnie wykorzystywane jako droga podawania dla związków z ograniczoną biodostępnością doustną lub jako środek do zmiany czy rozszerzenia profilu uwalniania. Okres, w którym zachodzi wchłanianie, może być modyfikowany, tak jak w przypadku insuliny do wstrzykiwania w postaci kompleksów białkowych. Szybkość uwalniania modyfikuje także zastosowane pH, by uzyskać krótko (3 do 6 godzin), pośrednio (10 do 18 godzin) i długo działające (18 do 24 godzin) preparaty [12].

■ Podanie doodbytnicze

Droga doodbytnicza jest niejednokrotnie użyteczna, gdy podanie doustne jest niemożliwe z powodu braku kontaktu z pacjentem (utrata

przytomności) lub w przypadku wymiotów, szczególnie u małych dzieci. Szacuje się, iż ok. 50% leku wchłanianego z odbytu omija wątrobę, stąd potencjalnie efekt pierwszego przejścia przez wątrobę jest mniejszy niż w przypadku podania doustnego. Należy pamiętać, iż wchłanianie z odbytu jest nieregularne, a wiele substancji leczniczych może powodować podrażnienia śluzówki [3].

■ Podanie na błony śluzowe

Ze względu na działanie w miejscu aplikacji leki mogą być stosowane na błony śluzowe spojówki, nosa, jamy ustnej, pochwy, cewki moczowej etc. Wyjątkowo, jak w przypadku zastosowania syntetycznego hormonu antydiuretycznego na błonę śluzową nosa, celem jest wchłonięcie leku do ustroju. Zdarza się, iż anestetyki zastosowane do wywołania efektu miejscowego mogą ulec szybkiemu wchłonięciu i spowodować działanie toksyczne [3].

■ Wchłanianie przez skórę

Nie wszystkie leki łatwo penetrują przez nieuszkodzoną skórę. Wchłanianie jest uzależnione od powierzchni zastosowania, a także od rozpuszczalności w lipidach, ponieważ naskórek stanowi barierę lipidową. Skóra właściwa jest łatwo przepuszczalna dla wielu substancji rozpuszczonych; w konsekwencji wchłanianie do ustroju zachodzi łatwiej przez otartą, oparzoną lub odstoniętą skórę. Zapalenie i inne stany zwiększające ukrwienie skórne także przyczyniają się do wzrostu absorpcji. Warto zaznaczyć, iż skóra nawilżona jest lepiej przepuszczalna niż sucha. Stąd biodostępność leku można zwiększyć modyfikując postać leku lub stosując opatrunek okluzyjny. Transdermalna aplikacja leków stanowi istotny wkład do praktyki medycznej z uwagi na możliwość kontrolowania uwalniania leku oraz

łatwość aplikacji systemów przezskórnych. Nie stała się jeszcze w pełni alternatywną opcją dla podania doustnego czy podskórnych iniekcji, jest jednak przedmiotem intensywnych badań naukowych i klinicznych. Stawia cenny potencjał terapeutyczny, biorąc pod uwagę niską biodostępność niektórych leków podawanych doustnie, ból i niewygodę związane z tradycyjnymi iniekcjami.

Pierwsza generacja systemów transdermalnych (*first generation delivery systems*) kontynuuje stały wzrost zastosowania klinicznego, szczególnie do podawania lipofilnych substancji leczniczych o niskiej masie cząsteczkowej w postaci plastrów przezskórnych. Postęp nauki i technologii umożliwi wywołanie ukierunkowanych zakłóceń warstwy rogowej naskórka, chroniąc jednocześnie głębsze

tkanki, dzięki czemu pozycja przezskórnego dostarczania leków zyskuje na popularności. Druga generacja systemów transdermalnych wykorzystuje chemiczne wzmacniacze, niekawatacyjne ultradźwięki czy jonoforezę do poszerzenia możliwości przenikania przez skórę małych cząsteczek. Systemy trzeciej generacji wykorzystują wzmacniacze ultradźwięków, ablacji termicznej i mikroigieł, które umożliwiają przezskórne przenikanie makrocząsteczek, takich jak insuliny, hormony przytarczycy, czy szczepionek przeciw grypie. Innowacyjność i wielokierunkowe możliwości zastosowania systemów drugiej i trzeciej generacji stanowią coraz większą wartość terapeutyczną i profilaktyczną. Niepublikowane wyniki badań klinicznych dostarczają obiecujących prognoz, z kolei opublikowane dane



Ponad 20 lat na rynku!



Specjalistyczne Szkolenia z Prawa Medycznego dla Lekarzy

- Szkolenia z trudnych i kontrowersyjnych tematów jak: odpowiedzialność karna i cywilna osób świadczących usługi medyczne
- Szkolenia on-line w dogodnym czasie i miejscu
- Szkolenia dedykowane
- Trenerzy praktycy z wieloletnim doświadczeniem zawodowym
- Ponad 20 lat na rynku

Prowadzący:
mec. Lesław Świśtuń

Specjalista w zakresie skomplikowanych procesów cywilnych i karnych z zakresu prawa medycznego i farmaceutycznego. Wieloletni trener i wykładowca w firmie CTS

wskazują, iż metody te są skuteczne i bezpieczne. Mikroigłowy system przezskórny do podawania szczepionek jest obecnie w trakcie procesu dopuszczenia do obrotu w Unii Europejskiej. Inne mikroigłowe systemy oraz urządzenia do termoablacji znajdują się w trakcie zaawansowanych badań klinicznych [13].

■ Podanie do oka

Aplikowane zewnętrznie leki okulistyczne są stosowane głównie ze względu na ich działanie w miejscu podania. Wchłanianie do krążenie ogólnego najczęściej nie jest pożądane i jest spowodowane przepływem kanałem nosowo-łzowym.

Lek wchłaniany tą drogą nie ulega metabolizmowi pierwszego przejścia w wątrobie, stąd antagoniści receptora adrenergicznego lub glikokortykosteroidy podane w postaci kropli ocznych mogą wywołać uogólnione działania niepożądane.

Oczne systemy dawkujące, które zapewniają przedłużony czas działania (np. zawiesiny i maści) są użytecznymi elementami terapii.

Wkłładki oczne zawierające np. pilokarpinę, stosowane w terapii jaskry, zapewniają stały dostęp małych ilości leku. Bardzo niewielkie straty zachodzą drogą przepływu kanałem nosowo-łzowym; stąd ryzyko wystąpienia działań niepożądanych jest zminimalizowane przy prawidłowym zastosowaniu leku [3].

■ Charakterystyka poszczególnych postaci leku

Stale postaci leku

W nowoczesnym leku stosuje się modele wielokompartментowe umożliwiające dotarcie substancji leczniczej do odpowiedniego miejsca w odpowiednim czasie i ilości. Lek wielokompartментowy (mikrokompartментowy, wielozbiornikowy) jest postacią farmaceu-

tyczną, w której substancja lecznicza została rozdzielona na poszczególne dawki w osobnych mikrozbiornikach (nośnikach). Nośniki te mogą mieć postać matryc lub kapsułek. Do matrycowych form zaliczamy minitabletki, paletki, mikrokapsułki, mikrosfery, nanosfery, liposfery. W postaci zbiornikowej występują mikrokapsułki, nanokapsułki, emulsje submikronowe, liposomy oraz niosomy. Substancja lecznicza związana z odpowiednią matrycą jest zamykana w kapsułkach lub tabletkowana, tworząc nowoczesny lek o modyfikowanej biodostępności i zwiększonym bezpieczeństwie stosowania.

Obecnie na rynku dostępne są preparaty o kontrolowanym, przedłużonym oraz ciągłym uwalnianiu i przedłużonym działaniu [7].

Szybkość wchłaniania leku podanego jako tabletki lub inna stała postać jest w znacznej mierze uzależniona od stopnia jego rozpuszczalności w płynach żołądkowo-jelitowych. Tworzenie preparatów farmaceutycznych o kontrolowanym uwalnianiu, przedłużonym uwalnianiu, ciągłym uwalnianiu i przedłużonym działaniu ma na celu umożliwienie powolnego, jednakowego wchłaniania leku przez określony, optymalny z punktu terapeutycznego czas. Takie preparaty są dostępne w większości grup leków.

Tabletki o podstawowym uwalnianiu zapewniają zazwyczaj szybkie uzyskanie stężenia terapeutycznego leku w ustroju po jednorazowym podaniu oraz utrzymanie go przez określony czas, do 12 godzin [7].

■ Charakterystyka doustnych form o przyspieszonym uwalnianiu

ODT – Oral Disintegrating Tablets, Oralfilms

Obok tabletek i granulatów musujących, na szczególną uwagę zasługują innowacyjne formy leku doustnego, określane jako rozpa-

dające się w jamie ustnej (z ang. *orodispersible*). Wśród nich wyróżnia się tabletki ODT (*Oral Disintegrating Tablets*) oraz lamelki (*Oralfilms*). Ich wspólną charakterystyczną cechą jest bardzo krótki czas rozpadu (deintegracji). Zgodnie z wymaganiami farmakopealnymi czas rozpadu tych form jest krótszy niż 3 minuty, w praktyce dla większości nie przekracza 30 sekund. Łatwość aplikacji wynikająca z braku konieczności popijania i połykania leku jest niepodważalną zaletą wymienionych postaci leku [8,11].

Tabletki ulegające samoczynnemu rozpadowi w jamie ustnej stosuje się najczęściej do substancji słabo rozpuszczalnych w wodzie, aby zwiększyć ich dostępność farmaceutyczną i biologiczną. Ta forma leku jest niezmiernie korzystna wśród pacjentów pediatrycznych, geriatrycznych, a także w terapii pacjentów, u których prawidłowe przyjmowanie leku może być utrudnione (np. ze względu na zaburzenia psychiczne, zaburzenia połykania) [7].

FDT – Fast Disintegrating Tablets

Aby zapewnić pacjentowi swobodę i komfort stosowania leków, w przemyśle farmaceutycznym pojawiły się tzw. tabletki szybko rozpadające się (FDT – *Fast Disintegrating Tablets*). Należą one do nowej generacji postaci dawkowania, łączących w sobie zalety tradycyjnych tabletek i postaci płynnych [9].

■ Charakterystyka tabletek o przedłużonym działaniu

Ostatnie dekady rozwoju technologii postaci leku to głównie postęp w dziedzinie form o przedłużonym działaniu. Zapewniają szybkie uzyskanie stężenia terapeutycznego leku w ustroju po jednorazowym podaniu oraz utrzymanie go przez określony czas, najczęściej do 12 godzin.

Dzięki nowoczesnym technologiom uzyskanie tabletek o przedłużonym działaniu umożliwia:

- zmniejszenie częstotliwości podania leku w ciągu doby
- stałe utrzymanie stężeń terapeutycznych, a tym samym lepszy efekt terapeutyczny
- zmniejszenie występowania działań niepożądanych
- zmniejszenie ryzyka nieprawidłowego dawkowania przez pacjentów (zwiększenie *compliance* farmakoterapii) [7].

Tabletki flotacyjne, peletki o zwiększonej gęstości

Zastosowanie nowych postaci farmaceutycznych o przedłużonym działaniu ma na celu optymalizację procesu uwalniania substancji leczniczej w odpowiednim miejscu przewodu pokarmowego. W celu przedłużenia uwalniania leku w żołądku stosuje się *tabletki i mikrosfery pływające (flotacyjne)* oraz *peletki o zwiększonej gęstości*.

Zjawisko flotacji utrzymuje tabletkę na powierzchni treści pokarmowej w żołądku i uniemożliwia przemieszczenie do dwunastnicy. Peletki z kolei trudno usunąć ze względu na ich umiejscowienie w najniższej części żołądka [7].

Tabletki podpoliczkowe/dopoliczkowe

Leki stosowane w tej formie uwalniają się przez dłuższy czas. Tabletkę przykleja się do błony śluzowej policzka, w okolicy górnego dziąsła. Podobnie jak w tabletkach podjęzykowych, lek dostaje się bezpośrednio do krwiobiegu, co pozwala uniknąć występowania efektu pierwszego przejścia [7].

Liczne preparaty o kontrolowanym uwalnianiu w zadowalającym stopniu spełniają powyższe oczekiwania i mogą być z powodzeniem preferowane w określonych sytu-

acjach terapeutycznych, takich jak leczenie przeciwdepresyjne lub terapia dihydropirydynami blokującymi kanały wapniowe (ACa).

Jednakże formy preparatów o modyfikowanym uwalnianiu w określonych sytuacjach nie są pozbawione niekorzystnego działania. Zasadniczo osobnicza zmienność w obrębie stężeń, które lek osiąga w ustroju, jest większa niż dla postaci szybko uwalniających substancję czynną. Może zdarzyć się sytuacja, iż element dozujący zawiedzie i nastąpi przedawkowanie, a w konsekwencji zatrucie. Czynniki, które mogą przyczynić się do przedawkowania niektórych leków w postaciach o kontrolowanym uwalnianiu są nadkwaśność oraz podawanie wraz z posiłkami bogatymi w tłuszcz.

Postaci o kontrolowanym uwalnianiu są najodpowiedniejsze dla substancji leczniczych o krótkim okresie półtrwania (< 4 godzin), w mniejszym stopniu są stosowane w przypadku leków o długim okresie półtrwania (> 12 godzin).

Płynne postaci leku

Roztwory lecznicze mogą być stosowane bezpośrednio lub po uprzednim rozcieńczeniu. Główną zaletą tej postaci leku jest bardzo dobra biodostępność substancji leczniczej w formie roztworu. Ma ona także liczne wady, do których należy zmniejszenie trwałości leku w porównaniu z postacią stałą, ze względu na szybkie zjawisko utleniania leku oraz hydrolizy. Ponadto często występują problemy z zamaskowaniem nieprzyjemnego zapachu substancji leczniczej. Powyższe czynniki determinują konieczność zastosowania w przypadku roztworów leczniczych substancji pomocniczych, takich jak konserwanty, przeciwutleniacze, związki buforujące, kompleksujące, solubilizato-

ry, substancje poprawiające smak, zapach i zwiększające lepkość. Substancje pomocnicze w zastosowanych ilościach nie mogą zmniejszać trwałości i biodostępności leku ani wykazywać własnego działania farmakologicznego [4,15].

Zawiesiny

Farmakopea Polska VI wyróżnia zawiesiny do podania wewnętrznego i zewnętrznego (doustne, pozajelitowe, doodbytnicze, dopochwowe, na skórę, do oczu i do nosa). Są to układy dwufazowe, w których substancja lecznicza w fazie stałej została rozproszona równomiernie w fazie ciekłej. Zastosowanie zawiesiny jest korzystne, gdy nie można znaleźć odpowiedniego solubilizatora i/lub rozpuszczalnika do sporządzenia roztworu.

Ze względu na trwałość, jak i biodostępność układu dwufazowego substancja lecznicza powinna być odpowiednio sproszkowana lub zmikronizowana. Zawiesiny mogą być sporządzone bezpośrednio przed podaniem poprzez rozproszenie proszku, tabletki bądź granulatu w fazie ciekłej i muszą spełniać następujące wymogi: jednolite rozproszenie, po sedymentacji 15 s wstrząśnięcie musi dać jednolitą zawiesinę, utrzymującą się co najmniej 2 min.

W przypadku zawiesin do podania wewnętrznego wielkość cząstek substancji rozproszonej powinna zawierać się w przedziale od 0,1 do 30 μm , natomiast w przypadku zawiesin do użytku zewnętrznego wielkość ta nie powinna przekraczać 80 μm , w przypadku zawiesin do oczu – 20 μm .

Rozdrabnianie ciała stałego do postaci proszku jest bardzo często stosowaną czynnością wstępną przy sporządzaniu licznych preparatów leczniczych. Duży stopień rozdrobnienia proszków jest związany z dużą

powierzchnią w stosunku do masy, wpływa to na szybkość rozpuszczania i w konsekwencji na dostępność biologiczną; ma to decydujące znaczenie zwłaszcza w przypadku substancji trudno rozpuszczalnych.

Sproszkowaną lub płynną substancję leczniczą można przeprowadzić w formę granulatu, czyli w postać jednolitych agregatów. Granulaty do stosowania zewnętrznego służą do przygotowywania roztworu lub zawiesiny. W zależności od przeznaczenia, granulaty różnią się wielkością ziaren i zawartością substancji pomocniczych. Granulaty o kształcie kulistych ziaren (peletki, granulki) otrzymywane są w procesie sferonizacji.

Zawiesiny są łatwiejsze w przyjmowaniu w porównaniu z tabletkami i kapsułkami, stąd szczególnie często stosuje się je u dzieci oraz osób starszych. Forma zawiesiny umożliwia zamaskowanie przykrego zapachu i smaku substancji leczniczej, zwiększa trwałość niektórych substancji leczniczych, powoduje przedłużone działanie leku ze względu na jego powolną rozpuszczalność. Ponadto ze względu na dużą powierzchnię fazy rozproszonej zwiększa się wartość absorpcji, bezpośrednio wpływając na lepszą biodostępność leku, w porównaniu z konwencjonalną postacią stałą. Warto zaznaczyć, iż w przypadku zawiesin doustnych, substancje zwiększające lepkość fazy ciekłej (będące związkami wielkocząsteczkowymi) wykazują działanie osłaniające na układ pokarmowy.

Do głównych wad zawiesin należy ograniczona trwałość. Układy te łatwo ulegają sedymentacji, agregacji. Do głównych czynników zewnętrznych wpływających na obniżenie trwałości zawiesin należą zmiany temperatury (należy unikać przechowywania w lodowce oraz przegrzewania), promienie światła (rekomendowane opakowania ze szkła oranżo-

wego), wstrząsy oraz rozwój drobnoustrojów, stąd konieczny jest dodatek środka konserwującego do zawiesin [16,17].

Emulsje

Są to płynne postaci leku stanowiące układ niemieszających się ze sobą faz ciekłych, wodnej i olejowej, stosowane zarówno do podania zewnętrznego, jak i wewnętrznego. W zależności od rodzaju fazy rozproszonej i rozpraszającej wyróżnia się emulsje typu O/W i W/O. Zapis O/W oznacza, iż fazę rozproszoną stanowi olejowa, a fazę ciągłą faza wodna.

W celu stworzenia stabilnej dyspersji dwóch faz ciekłych niezbędne jest zastosowanie emulgatora. Podobnie jak zawiesiny, emulsje umożliwiają łatwe podanie leku, zamaskowanie przykrego zapachu i smaku substancji leczniczej, zwiększenie biodostępności, a także zwiększenie biodostępności słabo rozpuszczalnych substancji leczniczych oraz uzyskanie przedłużonego działania, ze względu na zamknięcie leku w fazie wewnętrznej emulsji. Produkty farmaceutyczne mogą także występować w formie emulsji submikronowych oraz mikroemulsji. Te ostatnie mają wiele zalet z punktu widzenia farmaceutycznego i z powodzeniem są stosowane w okulistyce, ponieważ cechuje je stabilność, łatwość produkcji i sterylizacji oraz, co ważne, stwarzają możliwość solubilizacji substancji leczniczych. Mikroemulsje są także szeroko stosowane w chorobach skóry, takich jak grzybice, łuszczyca i dermatozy. Umożliwiają osiągnięcie wysokiego stężenia substancji czynnej w warstwie rogowej skóry. Lek nie jest uwalniany, ale wnika wraz z układem emulsyjnym w głąb skóry [16].

■ **Półstałe postaci leku**

Budowa skóry determinuje szybkość oraz efektywność działania leków stosowanych

na jej powierzchnię. Substancje lecznicze stosowane w schorzeniach skóry i doległościach mięśniowych aplikowane na skórę mogą działać powierzchniowo. Możliwe jest także wnikanie do żywej warstwy naskórka, wywołujące działanie epidermalne oraz przenikanie do skóry właściwej – działanie endodermalne.

Podanie diadermalne dotyczy substancji leczniczych przenikających do tkanki mięśniowej, natomiast transdermalne dotyczy leków przenikających do układu krwionośnego i wywołujących działanie ogólne.

Aby osiągnąć odpowiedni efekt farmakologiczny, stosuje się substancje zwiększające przenikanie leku przez skórę. Do takich substancji należy m.in. mocznik oraz glikol propylenowy [14].

Maści

Jest to powstała postać farmaceutyczna przeznaczona do użytku zewnętrznego na skórę, błony śluzowe, do oka, ucha. Maści mogą wywoływać działanie miejscowe lub ogólne. Kluczowe zadanie w działaniu preparatu i uwalnianiu substancji czynnej z maści odgrywa podłoże. Dlatego skład podłoży często determinuje skuteczność działania leku.

Do najczęściej stosowanych w formie maści substancji leczniczych działających na powierzchni warstw rogowej naskórka należą leki przeciwgrzybicze (klotrimazol), substancje przeciwbakteryjne (antybiotyki, chemioterapeutyki), antyseptyczne (chlorheksydyna), keratolityczne (kwas salicylowy) i inne. Działanie przeciwzapalne kortykosteroidów jest możliwe jedynie po wniknięciu do żywej części naskórka. Natomiast działanie leków przeciwbólowych i przeciwzapalnych, takich jak ibuprofen, diklofenak, w doległościach mięśniowych czy reumatycznych zostanie

osiągnięte po przeniknięciu substancji leczniczej do tkanek głębokich [14].

Żele

Jest to stosunkowo nowa postać farmaceutyczna. Tworzą ją złożone układy koloidalne stanowiące dyspersję fazy stałej w cieczy. Żele tworzą elastyczny film na powierzchni skóry bądź błony śluzowej i dają się łatwo usunąć bieżącą wodą. Znajdują zastosowanie głównie jako substancje pomocnicze. Są używane w preparatach wymagających delikatnej techniki nakładania i usuwania, np. przy oparzeniach.

Jako postać farmaceutyczna, żel jest szeroko stosowany w dermatologii, głównie jako nośnik substancji antyseptycznych i przeciwzapalnych. Znaczące zastosowanie znajduje także w technologii leków do oczu. Ze względu na zwiększoną gęstość i lepkość układów koloidalnych, forma ta umożliwia przedłużone uwalnianie i łatwiejszą aplikację w porównaniu z tradycyjnymi roztworami w postaci kropli. Na rynku dostępne są m.in. postaci żelowe do podania do oka, zawierające substancje przeciwzapalne, przeciwbakteryjne oraz obniżające ciśnienie śródgałkowe, stosowane w leczeniu jaskry.

Transdermalne przezskórne systemy terapeutyczne TTS (Transdermal Therapeutic System)

Stanowią obecnie najbardziej zaawansowaną technologicznie i wyspecjalizowaną postać leku do stosowania ogólnego, przeznaczoną do aplikowania na zdrową skórę.

Są to elastyczne wielowarstwowe plastry o zróżnicowanym kształcie i powierzchni (zwykle 5-20 cm²), zawierające jedną lub więcej substancji leczniczych. Najważniejszą cechą systemu jest uwalnianie substancji leczniczej

z kontrolowaną, stałą szybkością, co zapewnia w konsekwencji stałe stężenie leku we krwi. Do innych korzyści wynikających ze stosowania TTS należą: pominięcie przewodu pokarmowego; możliwość regulacji dawkowania wielkością powierzchni TTS; możliwość przedłużenia działania substancji leczniczych o krótkim biologicznym okresie półtrwania; zmniejszenie działania niepożądanego, wywołanego przez substancje lecznicze o niskim indeksie terapeutycznym; poprawienie *compliance* oraz komfortu chorego; możliwość przerwania w każdej chwili dawkowania substancji leczniczej. Niepożądane skutki stosowania TTS to: podrażnienia lub uczulenia skóry, uszkodzenia powierzchni skóry.

Przeźskórne systemy terapeutyczne znajdują zastosowanie w terapii choroby niedokrwiennej serca, w chorobie lokomocyjnej, w terapii przeciwnikotynowej, jak też w leczeniu bólu i stanów zapalnych oraz w nadciśnieniu tętniczym.

Odrebnym rozdziałem, przekraczającym ramy tego artykułu, jest transdermalna terapia hormonalna [15].

Podsumowanie

Znajomość zależności wpływu postaci leku na biodostępność pozwala zoptymalizować farmakoterapię pacjenta, dobrać najbardziej odpowiednią drogę podania, przy uwzględnieniu podstawowych parametrów farmakokinetycznych substancji leczniczej. W nowoczesnych formach farmaceutycznych stosuje się modele wielokompartментowe, umożliwiające dotarcie substancji leczniczej do odpowiedniego miejsca w odpowiednim czasie i ilości. Obecnie na rynku dostępne są preparaty o kontrolowanym, przedłużonym oraz ciągłym uwalnianiu i przedłużonym działaniu, których założeniem jest zwiększenie

skuteczności i bezpieczeństwa leczenia przez utrzymanie terapeutycznego stężenia leku we krwi. Jednocześnie dąży się do zmniejszenia częstotliwości stosowania medykamentu, zminimalizowania ryzyka wystąpienia błędów terapeutycznych, przekładających się na lepszą współpracę lekarza z pacjentem oraz wzrost *compliance* terapii.

Piśmiennictwo:

1. Janicki S., Sznitowska M., Zieliński W. Dostępność farmaceutyczna i dostępność biologiczna. Ośrodek Informacji Naukowej „Polfa” Sp. z o.o. Warszawa 2001.
2. Hermann T.W. Farmakokinetyka. Teoria i praktyka. Wydawnictwo Lekarskie PZWL Warszawa 2002.
3. Laurence L. Brunton, John S. Lazo, Keith L. Parker. Farmakologia Goodman & Gilman, Czelej, Lublin. 2007, wyd. 1.
4. Janicki S., Fiebig A., Sznitowska M. (red.) Farmacja stosowana. Podręcznik dla studentów farmacji. Wydawnictwo Lekarskie PZWL Warszawa 2003.
5. Krawczyński M. (red.) Farmakoterapia dzieci i młodzieży. Wydawnictwo Lekarskie PZWL Warszawa 2009.
6. <http://www.drugs.com/pro/nitroglycerin-sublingual-tablet.html>
7. Sieradzki E., Zebrowska-Szulec A., Zagrodzki J., Ćwiczenia z technologii postaci leku, tabletki. Warszawski Uniwersytet Medyczny.
8. Guidance for Industry Orally Disintegrating Tablets U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER) Chemistry December 2008.
9. Ved Parkash, Saurabh Maan, Deepika, Shiv Kumar Yadav, Hemlata, and Vikas Joggal Fast disintegrating tablets: Opportunity in drug delivery system. J Adv Pharm Technol Res. 2011 Oct-Dec; 2(4): 223–235.
10. Guidance for Industry Orally Disintegrating Tablets U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER) Chemistry December 2008.
11. J Soar, J Standing - Medication Safety: An Essential Guide, Chapter 7, Parenteral Drug Administration, Cambridge Medicine 2009, 97-112.
12. Danielle N. McLennan, Christopher J.H. Porter, Susan A. Charman, Subcutaneous drug delivery and the role of the lymphatics. Drug Discovery Today: Technologies Volume 2, Issue 1, Spring 2005, Pages 89–96.
13. Mark R. Prausnitz, Robert Langer, Transdermal drug delivery, Nat Biotechnol. 2008 November; 26(11): 1261–1268.
14. Hudemowicz W., Piotrowska I., Sieradzki E., Ćwiczenia z technologii postaci leku. Maści, transdermalne systemy terapeutyczne. Warszawski Uniwersytet Medyczny, wydanie II uzup.
15. <http://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/Forms-SubmissionRequirements>
16. Kulawik A, Tal-Figiel B, Farmaceutyczne układy rozproszone, Czasopismo techniczne, Wydawnictwo Politechniki Krakowskiej, 1-Ch/2008.
17. Kluczykowska B, D-Zawiesiny – Suspensiones, http://www.pzwl.pl/PDF/781_225.pdf

mgr farm. Karolina Skoczyńska
e-mail: karola.skoczyńska@gmail.com

mgr farm. Aleksandra Baran
e-mail: aleksandra.baran@gmail.com

Niebezpieczne „odchudzanie”: główki tasiemca nieuzbrojonego

Dangerous diet: heads of unarmed tapeworms

mgr Oleg Burdenia

Oddano do publikacji: 27.12.2013 PDF FULL-TEXT www.gabinetprywatny.com.pl

■ **Streszczenie:** Czy jest to możliwe, żeby stosować tasiemca zamiast diety odchudzającej? Czy tasiemiec zje zbędne kalorie i czy uda się go bezpiecznie wyprowadzić z organizmu? Czy taka dieta jest tylko wymysłem i legendą, czy jednak jest praktykowana? Czy jest legalna? Połykanie pasożytów wewnętrznych to najbardziej ekstremalna z diet, o których słyszał świat. Wbrew szkodliwym mitom – tasiemiec wcale nie „zjada kalorii”, lecz wyniszcza organizm żywiciela, przejmując spożywane przez człowieka niezbędne witaminy i składniki mineralne. Oprócz tego wągry mogą być umiejscowione w różnych organach wewnętrznych – mięśniach, OUN, wątrobie, oczach – i stanowić przyczynę poważnych problemów zdrowotnych. Sprowadzanie i sprzedaż produktów zawierających główki tasiemca jest nielegalne zarówno w krajach Unii Europejskiej, jak w Stanach Zjednoczonych czy Kanadzie. **Słowa kluczowe:** dieta tasiemcowa, pasożyty układu pokarmowego, tasiemczyca, sprzedaż internetowa, nielegalna sprzedaż produktów.

■ **Abstract:** Is it possible to use tapeworms as a diet aid? Will the tapeworm just stay in your bowels and consume all the extra food you eat, and after a while you can pull the thing out? Is the Tapeworm Diet a true weight loss program or simply a next urban legend? Is it legal? However, ingesting a parasite for the purpose of losing weight is surely as extreme as the dieting world can get. While a tapeworm might absorb some of the food you do, at the same time it would take in a lot of vitamins and other nutrients one needs to stay healthy. It can also cause serious health complications as cysts in your muscles, central nervous system, liver and eyes. Import and sale of tapeworm scolex is illegal in the EU, US or Canada. **Key words:** tapeworm diet, gastrointestinal parasites, tapeworm infestation, online sales, illegal medicine sales.

■ Wprowadzenie

Globalna sieć internetowa, poza bezsprzecznymi zaletami, do których należy błyskawiczny dostęp do bezmiaru informacji (najpowszechniejsze to serwisy społecznościowe, rozbudowane serwisy informacyjne, w tym naukowe, bankowość elektroniczna, poczta elektroniczna), niesie także określone zagrożenia. Pierwszym jest właśnie... nadmiar informacji, często sprzecz-

nych i niespójnych, trudnych do właściwej interpretacji i selekcji przez człowieka do tego nieprzygotowanego i bezkrytycznego. Dobitnym przykładem jest „doktor Google”; pod tym żartobliwym określeniem kryje się całkiem poważna groźba niewłaściwego, a często i niebezpiecznego samodiagnozowania i samoleczenia, negującego stan „oficjalnej” nauki, w tym medycyny opartej na faktach (EBM), lansującego dziwaczne

i kosztowne majaczenia, typu „gwarantowane odchudzenie 35 kg w miesiąc”.

Drugim zagrożeniem jest wykorzystywanie sieci jako narzędzia i miejsca do dokonywania najróżniejszych przestępstw i wykroczeń.

Przykładem łączącym przedstawione wyżej zagrożenia jest zjawisko występowania w sprzedaży internetowej tabletek z główkami tasiemca nieuzbrojonego. Produkt ten, *nigdy nie dopuszczony do obrotu w Polsce*, jest dostępny w internecie, jako środek odchudzający.

Tradycja spożywania surowych nieprzetworzonych produktów mięsnych, w tym również surowego i półsurowego mięsa rybiego, oraz występowanie zwiększonego zanieczyszczenia środowiska powoduje, że można zarazić się tasiemczycą – chorobą inwazyjną przewodu pokarmowego, wywołaną przez grupę robaków płaskich (tasiemców).

Pasożyty są czynnikiem chorobotwórczym u setek milionów ludzi na całym świecie, w tym także w Polsce. Zarażenia charakteryzują się szerokim wachlarzem objawów chorobowych, które w bezpośredni sposób związane są z samym pasożytem lub mogą być następstwem reakcji gospodarza na takie zarażenie (działanie ogólnoustrojowe).

W wielu krajach, jak również i w Polsce, tasiemczycza podlega obowiązkowej rejestracji i obligatoryjnemu leczeniu.

■ Dzieje pomysłu

Chociaż połykanie tasiemca z własnej woli, jako „leku”, brzmi upiornie, to dowiedzionym faktem jest, że ludzkość ma styczność z pasożytami od zarania dziejów.

Prawdopodobnie wraz z udomowieniem zwierząt, czyli przed ponad 10 000 laty, powstała zależność między człowiekiem i trzema rodzajami tasiemców. Jednak prof.

Eric P. Hoberg z uniwersytetu w Kolorado i naukowcy z Muzeum Historii Naturalnej w Londynie stwierdzili na podstawie porównawczej morfologii i analizy sekwencji DNA pasożytów, że istnieje genealogiczny dowód potwierdzający styczność człowiek – pasożyt jeszcze przed udomowieniem zwierząt [1].

Dieta „tasiemcowa” nie jest nowością; wzbudzała i wzbudza potężne kontrowersje. Pierwsze wzmianki o stosowaniu pasożytów w celu odchudzania pochodzą z początku dziewiętnastego stulecia. W Nowym Yorku pojawił się sprzedawca ciasteczek – Henriques Dimintio, który zarobił fortunę na ciasteczkach ze starożytną recepturą Majów, sprzedając je razem z pigułkami odchudzającymi zawierającymi główki tasiemca. Działalność Dimintio się skończyła, kiedy partner w biznesie John Nabis ukradł pomysł i zaczął produkować ciasteczka w swojej firmie [2].

Legenda o skuteczności takiego „leczenia tasiemcowego”, została usankcjonowana i bardzo rozpowszechniona w początkach ubiegłego wieku w Hollywood, kiedy to najbardziej znane gwiazdy przemysłu filmowego gubiły zbędne kilogramy połykając preparaty z tasiemcem. Zażywanie jaj tasiemca w celu gwałtownej i jakoby skutecznej utraty masy ciała było popularne w Stanach Zjednoczonych do lat trzydziestych XX wieku, także i później, nie tylko wśród przedstawicieli show-biznesu, ale i m.in. wśród dżokejów i sportowców („zbijanie wagi”).

Na plakacie reklamowym z początku XX wieku można było przeczytać: „Tłuszcz to wróg, który skraca życie” „Jak się go pozbyć?” „Odkażone tasiemce – bez diety, bez kąpielii, bez wysiłku” (ryc. 1).



Ryc. 1. Plakat reklamujący pigułki z tasiemcem (pocz. XX wieku)

Notabene ubiegłe stulecie, w ramach „walki o zdrowy wygląd” (a raczej – kształtną sylwetkę) zrodziło szereg często dziwnych diet, z których żadna nie okazała się trwałym sukcesem w leczeniu otyłości, a niektóre przez swą jednostronność i występowanie ciężkich niedoborów niezbędnych składników – były wręcz niebezpieczne (tab. 1). Wydaje się, że każda ówczesna gwiazda próbowała promować swoją własną dietę [3]. Trend ten utrzymuje się zresztą i współcześnie.

Przykłady diet odchudzających w ujęciu historycznym

[Tabela 1]

1903	Dieta nikotynowa promowana przez Lucky Strike
1930	Dieta grejfrutowa – hollywoodzka
1950	Dieta kapuściana
1970	Dieta „śpiącej królowej”
1975	Dieta ciasteczkowa
1977	Dieta Slim-Fast
1992	Dieta Atkinsa

W latach pięćdziesiątych o stosowanie „diety tasiemcowej” podejrzewano wybitną śpiewaczkę pochodzenia greckiego – Marię Callas, gdy w ciągu roku schudła ponad 36 kilogramów (artystka przez całe życie zmagala się z nadwagą; rozpoczynając karierę, ważyła ponad 100 kilogramów) [4]. Maria Callas tłumaczyła wprawdzie spadek wagi ciała stosowaniem „zdrowej diety”, ale świat tabloidów wiedział swoje...

Produkcja i obrót kapsułkami zawierającymi główki tasiemca w wielu krajach, na przykład Unii Europejskiej, Stanach Zjednoczonych Ameryki i w Kanadzie jest zabroniony. Większość z nich nielegalnie sprowadzana jest z Meksyku. Najczęściej oferowane są „wołowe” tasiemce nieuzbrojone (*T. saginata*), czyli nieposiadające haczyków, a zaopatrzone w przyssawki. Należy brać pod uwagę, że niekiedy jednak bydlę może być zakażone także „świńskimi” tasiemcami (*T. solium*), które są bardziej niebezpieczne dla człowieka ze względu na możliwość wywoływania ciężkich powikłań (wągrycze, perforacje jelit – p. niżej). Oczywiście, wobec nielegalnej produkcji i obrotu nie ma pewności, jaki rodzaj tasiemca trafi do kapsułki.

Zanim jednak sięgnie się po tę nielegalną i niebezpieczną, a przy tym kosztowną (kilkaset do kilku tys. zł) „pigułkę odchudzającą” – należy wiedzieć, czym to grozi.

Tasiemce i tasiemczyce

Biologia tasiemców (*Cestoda*)

Tasiemce (*Cestoda*) są pasożytami wewnętrznymi, których formy dorosłe żyją w przewodzie pokarmowym kręgowców. Dorosłe formy stanowią ponad 1000 gatunków tasiemców. Najczęściej występują:

- Tasiemiec nieuzbrojony (*Taenia saginata*) – pasożyt człowieka i bydła, składa się z 2000 członów (proglotydy), żyje w jelicie cienkim człowieka, posiada cztery przyssawki na skoleksie, za pomocą których przytwierdza się do ścianki jelita.
- Tasiemiec uzbrojony (*Taenia solium*) – posiada haczyki i przyssawki, za pomocą których przytwierdza się do ściany jelita cienkiego; może się pojawić w innych częściach ciała. Zawiera 800-1000 proglotydy. Żywicielem pośrednim jest świnia.
- Tasiemiec psi (*Dipylidium caninum*) – pasożytuje u psowatych, kotowatych i innych mięsożernych ssaków, sporadycznie u człowieka. Skoleks tasiemca psiego wyposażony jest w cztery przyssawki i 4-7 rzędów haczyków. Proglotydy po oderwaniu się mają zdolność do samodzielnego poruszania się. Żywicielem pośrednim są owady.
- Tasiemiec karłowaty (*Hymenolepis nana*) – pasożyt tylnej części jelita cienkiego człowieka. Rozwija się w ciele jednego żywiciela, bez żywiciela pośredniego. Długość dorosłych osobników waha się w granicach 2-8 cm. Kulisty skoleks uzbrojony jest w 20-28 haczyków i cztery przyssawki. Liczba proglotydy waha się od 100 do 800.
- Tasiemiec bąblowcowy (*Echinococcus granulosus*) – groźny pasożyt bytujący w jelicie cienkim psowatych; żywicielem pośrednim może być człowiek. Rozmiary dorosłych tasiemców są małe – 2,5 do 6 mm długości. Posiadają kolisty skoleks z zestawem 30-36 haczyków, a także tylko trzy proglotydy. Oderwane proglotydy zatrzymują się na powierzchni skóry żywi-

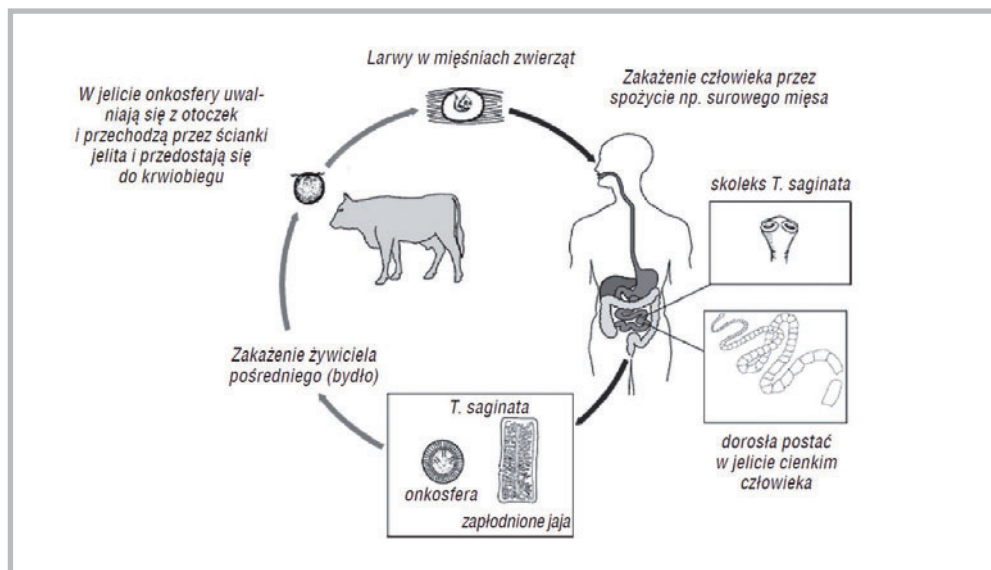
ciela ostatecznego. Jaja z sierści zwierzęcia przechodzą na żywiciela pośredniego. W żołądku lub jelicie żywiciela pośredniego z jaja wydostaje się onkosfera, która z krążeniem przedostaje się do narządów wewnętrznych, a także do płuc, kości, mózgu, oka i przekształca się w kolejną postać – bąblowiec (*echinococcus*).

Tasiemce nie posiadają przewodu pokarmowego, wchłaniają strawiony pokarm w jelicie cienkim żywiciela całą powierzchnią kilkumetrowego ciała (dorosły osobnik może osiągać nawet od 4 do 12 m długości, przy średnicy 8-10 mm). Tasiemce nie posiadają także organów zmysłów ani mózgu, w związku z tym do zabawnych bredni można zaliczyć „domowy” sposób na pozbycie się pasożyta, polegający na... wywabieniu go przez usta, po ustawieniu przed sobą mleka lub ciasteczek (sic!) [5].

Ciało dorosłego osobnika składa się z około 2000 członów, przy czym w członach macicznych posiada silnie rozgałęzioną macicę, zawierającą zapłodnione jaja. Jeden osobnik może wyprodukować nawet 600 mln jaj rocznie. Segmenty proglotydy odrywają się od ciała tasiemca i wraz z kałem opuszczają organizm żywiciela. Rozmnaża się wyłącznie w organizmie człowieka.

Cykl rozwojowy tasiemca nieuzbrojonego przedstawia ryc. 2 [6,7].

1. Zapłodnione jaja magazynowane są w macicy tasiemca, gdzie rozwijają się z nich kuliste larwy onkosfery.
2. Człony tasiemca są wydalane z organizmu żywiciela ostatecznego (człowieka).
3. Jaja są zjadane przez żywiciela pośredniego (bydło).
4. W jelicie krowy onkosfery uwalniają się z otoczek i wnikają do błony śluzowej jelita.



Ryc. 2. Cykl rozwojowy tasieńca nieuzbrojonego

- Larwy przedostają się przez ścianki jelita do naczyń krwionośnych i wędrują wraz z krwią, najczęściej do mięśni, rzadziej wątroby, płuc, nerek lub opon mózgowych.
- Onkosfera przekształca się w węgry (*cysticercus*).
- W przypadku zjedzenia zarażonego mięsa (np. surowej lub półsurowej wotowiny), węgry przekształcają się w postaci dojrzałe.

Larwy wytrzymują temperaturę nawet 45°C; zamrażanie mięsa do -10°C zabija larwy pasożyta po ok. pięciu dniach. U człowieka żyje z reguły tylko jeden osobnik, może pozostać w jelicie nawet całe swoje życie, czyli ok. 10 lat.

Zakażony człowiek jest nosicielem i może zakażać innych. Wydalane z kałem fragmenty tasieńca zawierają jaja, którymi mogą zarażać się zwierzęta. Jeśli człowiek połknie jaja tasieńca, np. wraz z zanieczyszczoną kałem ludzkim wodą lub żywnością, sam stanie się żywicielem pośrednim.

■ **Tasieńczyce** (*taeniasis, cestodosis, ang. tapeworm disease*)

Mianem tasieńczyce określamy chorobę pasożytniczą przewodu pokarmowego wywołaną obecnością w jelicie cienkim dorosłej postaci tasieńców z rodzajów *Taenia*, *Diphyllobothrium* lub *Hymenolepis*. W naszych warunkach geoklimatycznych najczęstsze są inwazje tasieńca nieuzbrojonego (*Taenia saginata*).

Objawy

Inwazje dorosłych tasieńców (tasieńczyce) mogą przebiegać bezobjawowo, ale nierzadkie jest także występowanie objawów ogólnoustrojowych:

- ogólne osłabienie
- bóle głowy
- nudności i wymioty
- bóle brzucha
- nieregularne stolce, biegunki
- objawy zespołu jelita drażliwego (IBS)
- nadmierne chudnięcie

- niedożywienie wynikające z niedoborów pokarmowych
- wodobrzusze (*ascites*) – rzadko
- perforacja jelita – rzadko
- zmiany w obrazie morfologicznym krwi obwodowej (niedokrwistości niedoborowe, megaloblastyczne)
- wągrzyca narządowa (*cysticercosis*; najgroźniejsza konsekwencja inwazji tasiemca uzbrojonego).

Należy pamiętać, że pasożyt pobiera ważne dla organizmu człowieka witaminy i minerały, jak chociażby witaminę B₁₂, której niedobór powoduje niedokrwistość megaloblastyczną i uszkodzenia układu nerwowego.

Inwazja tasiemca karłowatego (*Hymenolepis nana*) u dzieci może doprowadzić do osłabienia organizmu i zaburzeń wodno-elektrolitowych spowodowanych przez przebieg biegunki.

W wągrzycy (*cysticercosis*) wywołanej przez larwalną postać tasiemca uzbrojonego (na przykład *Taenia solium*) objawy kliniczne zależą głównie od lokalizacji i liczby larw. Wągry umiejscowione w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN) mogą powodować ciężkie zaburzenia neurologiczne, prowadzące nawet do zgonu [8].

W miejscach przymocowania uzbrojonego w kolce tasiemca może dojść do perforacji jelita.

Jeszcze raz podkreślmy, że pasożyty sięgają bardzo poważne spustoszenia w organizmie; wbrew szkodliwym mitom – tasiemiec wcale nie „zjada kalorii”, lecz wyniszcza organizm żywiciela, przejmując spożywane przez człowieka niezbędne składniki pokarmowe.

Diagnostyka

Rozpoznanie tasiemczycy spowodowanej inwazją tasiemcem nieuzbrojonym polega na stwierdzeniu obecności fragmentów tasiemca (tzw. proglotydów) w kale.

Są one wydalane zazwyczaj w 2-3 miesiące po zarażeniu. Wygląd proglotydów (wielkość około 2 cm) pozwala zróżnicować zakażenie tasiemcem nieuzbrojonym od zakażenia spowodowanego przez tasiemca uzbrojonego. Badanie kału powinno się wykonać również u członków rodziny chorego, ze względu na opisanych w rozdziale „Biologia tasiemców”.

W przypadkach diagnostycznie wątpliwych przeprowadza się również badanie krwi na obecność swoistych przeciwciał. Inwazja pasożyta uruchamia w organizmie człowieka mechanizmy obronne przeciwko antygenom, które są rozpoznawane przez gospodarza jako obce (reakcje antygen-przeciwciała). Do przeprowadzania tych badań wykorzystywane są różnorodne metody mikroskopowe i serologiczne (m.in. test hemaglutynacji biernej – IHA, test immunoenzymatyczny – ELISA, immunoelektroforeza) [8].

W ściśle określonych przypadkach, zwłaszcza zmian zlokalizowanych wewnątrz narządowo (podejrzanie wągrzycy OUN, narządów mięsnych), stosuje się również diagnostykę obrazową (*Egzamin Imaging*); wykorzystywane są tutaj badania oparte na ultrasonografii (USG), tomografii komputerowej (TK; CT), magnetycznym rezonansie jądrowym (MRI) [9].

Leczenie

Produkty lecznicze w leczeniu tasiemczycy, dopuszczone do obrotu w Polsce, to pyrantelium, albendazolum, mebendazolum. Produkty lecznicze, które można spotkać w innych krajach to mepacrine, niclosamide, paromomycin, praziquantel; są związane z inną etiologią występujących tam tasiemczyc.

Wągrzyca wymaga zazwyczaj leczenia chirurgicznego.

Zapobieganie

W zapobieganiu tasiemczycy bardzo istotne jest spożywanie mięsa pochodzącego z legalnego, kontrolowanego źródła, poddanego odpowiedniej obróbce termicznej – gotowanie lub głębokie zamrażanie (minimum 24 godz. w temperaturze minimum -18°C) niszczy larwy pasożyta. Należy też starannie myć owoce i warzywa. Poza tym obowiązują ogólne zasady higieny osobistej i utrzymywania czystości w domu.

Varia

Pojawiają się doniesienia o rzadszym występowaniu schorzeń autoimmunizacyjnych i alergicznych u ludzi zakażonych pasożytami. Obserwacje dotyczące populacji ludzkiej są dalece niepełne i pośrednie. Na przykład Tomaszewska i wsp. przeprowadzając badania w wybranych rejonach Polski zaobserwowali, iż alergiczny katar nosa występuje u 21-23% mieszkańców miast i tylko u 12% mieszkańców wsi [12]. Mieszkańcy wsi bardziej narażeni są na zakażenie tasiemcem niż mieszkańcy miasta. W innym badaniu stwierdzono, że osoby nieatopowe, w odróżnieniu od atopowych (z genetyczną skłonnością do nadmiernego wytwarzania IgE i reakcji alergicznych), są znacznie częściej zarażone pasożytami, a więc infekcje pasożytnicze mogą mieć związek z rzadszym występowaniem alergii [13].

Mimo iż badania na gryzoniach doświadczalnych wykazały lecznicze działanie niektórych infekcji przy stosowaniu pasożytów i ich produktów [9] – to wykorzystanie żywych pasożytów u ludzi w jakichkolwiek procedurach leczniczych jest obecnie niedozwolone [10] [11].

Być może w przyszłości, po zidentyfikowaniu i zbadaniu czynników immunomodulujących pasożytów, będzie możliwe stworzenie

nowych produktów leczniczych oraz opracowanie nowych strategii terapeutycznych dla wielu chorób ludzkich [14].

Dystrybucja tabletek z tasiemcem w internecie [15]

Tak jak już wspominałem powyżej, produkcja i obrót produktami zawierającymi główki tasiemca jest nielegalna w wielu krajach. W Polsce tasiemczycze podlegają obowiązkowi zgłaszania, rejestracji i przymusowemu leczeniu [8].

Ściganie nielegalnie wprowadzanych do obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej preparatów z tasiemcem napotyka jednak sporo problemów natury prawnej.

Stosowanie produktów, zwłaszcza leczniczych i spożywczych, nieznanego pochodzenia jest bardzo ryzykowne. Trudno jest kontrolować rynek pozaapteczny, zwłaszcza sprzedaż preparatów przez internet. W wielu przypadkach skład podany na opakowaniu różni się od rzeczywistej zawartości.

Z logicznego i powszechnie przyjętego punktu widzenia można sądzić, że sprzedaż takich produktów jest nielegalna. Z punktu widzenia czynności wykrywczych oraz obowiązującego prawa sprawa, niestety, nie jest wcale taka oczywista.

Z jednej strony, osoba sprzedająca preparaty z tasiemcem wypełnia znamiona przestępstwa opisanego w art. 165 § 1 ustęp 2 Ustawy z dnia 6 czerwca 1997 r. Kodeksu Karnego i w granicach swych zadań policja w celu rozpoznawania, zapobiegania i wykrywania przestępstw i wykroczeń powinna wykonać czynności: operacyjno-rozpoznawcze, dochodzeniowo-śledcze i administracyjno-porządkowe.

Z drugiej strony, należy wykazać, czy dane zachowanie, w naszym przypadku sprzedaż

tabletek z tasiecmem, z przeświadczeniem i świadomością sprzedającego będą spożywane przez kupującego i wyczerpują znamiona jakiegokolwiek czynu zabronionego, opisane w ustawie. Jest to warunek ścigania przez uprawnione organy państwa, np. przez policję i opisane jest to w art. 14 Ustawy z dnia 6 kwietnia 1990 r. o policji.

W przypadku sprzedaży tabletek z tasiecmem właściwym zdarzeniem ustawowym jest wyrabianie lub wprowadzanie do obrotu szkodliwych dla zdrowia substancji. Jak definiowane są te pojęcia? Wyrabianie polega na wytwarzaniu wskazanych środków lub produktów, które uprzednio nie istniały [16]. Wprowadzaniem do obrotu jest każde puszczenie ich w obieg, odpłatne lub nieodpłatne, detaliczne lub hurtowe [17].

W przypadku ustalenia, że dany czyn w chwili jego popełnienia jest czynem zabronionym przez ustawę karną, kolejną istotną kwestią jest również zasadność terytorialności; w przypadku przestępstw popełnianych za pośrednictwem internetu nie jest to już takie oczywiste. W sytuacji, kiedy przestępstwo zostaje popełnione w internecie, czyli tak jak w naszym przypadku – nielegalna sprzedaż tabletek z tasiecmem, dyskusyjną kwestią wydaje się być miejsce popełnienia przestępstwa. Rodzi się pytanie, co organy ścigania mogą uzyskać i w jaki sposób mogą to osiągnąć, mając w swoim zainteresowaniu konkretną stronę internetową, oferującą do sprzedaży tabletki z tasiecmem.

Niejasne pozostaje również pytanie o podmiot odpowiedzialny.

Kontrola treści w internecie jest wręcz nie- możliwa z uwagi na ich ogromną ilość i możliwość zmienności. Użytkownicy internetu cieszą się niemalże nieograniczoną swobodą. Wynika to z braku unifikacji prawa, czego efektem

jest możliwość znalezienia państwa, którego prawo nie będzie sankcjonowało danych treści. Właśnie takie kraje w zależności od prowadzonej działalności wybierają potencjalni cyberprzestępcy. Pojawia się pytanie, w jakim stopniu za zapewnienie dostępu do takich informacji powinien być odpowiedzialny dostawca usługi internetowej.

Problematyka monitoringu filtrującego treści zamieszczane na serwisach internetowych dotyka materii związanej z ochroną konstytucyjnych praw i wolności obywatela, tj. prawa do wolności słowa oraz prawa do informacji.

Podsumowując, należy powiedzieć, że zagadnienie monitoringu treści informacji zawartych w internecie zawsze poddawane jest wnikliwej analizie na gruncie zgodności takich rozwiązań z Konstytucją RP, w szczególności rozpatrywane z uwzględnieniem art. 14 i art. 54 ust. 1 i 2 Konstytucji RP w związku z art. 31 ust. 3 Konstytucji RP.

Piśmiennictwo

1. Becker, Hank. "Out of Africa: The Origins of the Tapeworms." United States Department of Agriculture - Agricultural Research Service. March 18, 2005. (Dec. 10, 2008).
2. Carter B. "The Miraculous Tape Worm Diet Pill and the Fabulous All Chocolate Weight Loss Plan." PulseMed.org.
3. Rotchford L. "Diets through history: The good, the bad and the scary." Health.com.
4. Scott, Michael. 1992. "Maria Meneghini Callas." Boston: Northeastern University Press. ISBN 1-55553-146-6.
5. Becker, Hank. "Out of Africa: The Origins of the Tapeworms." United States Department of Agriculture - Agricultural Research Service. March 18, 2005. (Dec. 10, 2008).
6. Eom KS, Jeon HK, Rim HJ. 2009. "Geographical distribution of Taenia asiatica and related species." Korean J Parasitol;47 Suppl:S115-24.
7. Schantz PM. 1996. "Tapeworms (cestodiasis)." Gastroenterol Clin North Am.3:637-53.
8. Magdził W, Naruszewicz-Lesiuk D. 2004. "Zakażenia i zarażenia człowieka. Epidemiologia, zapobieganie i zwalczanie" ISBN 83-200-2568-0.
9. Neva, F. A.; Brown, H. W. 1994. "Basic clinical parasitology." ISBN 0-8385-0624-0.
10. Zacone P, Burton O.T., Cooke A. 2007. "Interplay of parasite-driven immune responses and autoimmunity." Trends in Parasitology 24: 35-42.
11. McKay D.M. 2008. "The therapeutic helminth?" Trends in Parasitology 25: 109-114.
12. Tomaszewska A., Raciborski FR., Samel-Kowalik P., Samoliński B. 2007. "Frequency of allergic rhinitis in selected regions in Poland. City vs countryside analysis." Otolaryngologia Polska 61: 550-553.
13. Yazdanbakhsh M., Kreamsner P.O. van Ree R. 2002. "Allergy, parasites, the hygiene hypothesis." Science 296: 490-494.
14. Długońska H. 2010. "Pasożytnicze robaki jako leki" Wiadomości Parazytologiczne 2010, 56(1), 19-22.
15. Burdzenia O., M. Witkowski, Główni tasiecmu nieuzbrojonego jako rzekomy środek odchudzający, Almanach vol. 8, nr. 1, 2013: 62-66.
16. Stefański (w:) Wąsek I, s. 450; Buchała (w:) A. Zoll (red.), Kodeks karny. Część szczególna. Komentarz, t. II, Zakamycze 1999, s. 448.
17. Ibidem, s. 448-449.

mgr Oleg Burdzenia

e-mail: oleg.burdzenia@gmail.com

Pielęgnacja skóry dziecka atestowanymi kosmetykami

Child skin care with attested cosmetics

dr n. med. Róża Czabak-Garbac¹, mgr Weronika Stasiuk¹, Tomasz Sawicki²

¹Katedra i Zakład Fizjologii Człowieka Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

²Studenckie Koło Naukowe przy Katedrze i Zakładzie Fizjologii Człowieka Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

kierownik katedry i zakładu: prof. dr hab. n. med. Krystyna Lupa-Zatwarnicka

Oddano do publikacji: 02.12.2013 PDF FULL-TEXT www.gabinetprywatny.com.pl

■ **Streszczenie:** Skóra odgrywa jedną z kluczowych ról fizjologicznych, stanowiąc bardzo istotną barierę fizykochemiczną między organizmem a otoczeniem. To także narząd wydzielania wewnętrznego i wysoko wyspecjalizowany organ czucia dotyku i temperatury. Niedojrzałość skóry noworodków i małych dzieci sprawia, że jest ona bardziej wrażliwa i delikatna niż u dorosłych oraz łatwiej ulega podrażnieniom lub alergizacji. Z tego powodu bardzo ważna jest jej właściwa pielęgnacja i ochrona za zastosowaniem kosmetyków o bezpiecznej i sprawdzonej recepturze. Wybierając produkty do pielęgnacji delikatnej skóry dziecka, należy zwracać szczególną uwagę na ich dopasowanie do wieku, możliwość zapewnienia prawidłowego pH, nawilżania, natłuszczenia oraz ochrony przed podrażnieniami, uszkodzeniami i infekcjami naskórka. Atesty, certyfikaty i opinie umieszczone na kosmetykach dla dzieci poświadczają, że spełniają one odpowiednie normy. Stanowią też gwarancję wysokiej jakości i bezpieczeństwa, ponieważ produkty posiadające logo któregoś z instytutów zajmujących się na co dzień leczeniem dzieci (Instytutu Matki i Dziecka lub Centrum Zdrowia Dziecka) to produkty przebadane i zaopiniowane przez ekspertów. **Słowa kluczowe:** skóra, kosmetyki, pielęgnacja, niemowlęta, dzieci.

■ **Abstract:** Skin plays an important physiological role in forming a physical/chemical barrier between an organism and its surroundings. It also is a part of the endocrine system and is a highly specialized organ of superficial sensation. Immature skin found in newborn babies and young children is more sensitive and delicate than in adults, and more prone to irritation and allergic reactions. Therefore its proper care with the use of cosmetic products of a very safe nature with proven and tested ingredients is of very high importance. In selecting skin care products for use by children special care is required to ensure that the product is suited to the stage in the child's skin development. It should maintain correct skin pH, offer proper level of protection from irritation, damage and infection and have a moisturizing and lubricating function. Attests, certifications and expertise on cosmetics for children confirm that the skin care product in question complies with all requirements. They also confirm a guarantee with respect to the products quality and its safety, especially those labeled by one of the health care institutions for children (eg. Mother's and Child's Institute or Child's Health Center) because they are products assessed, tested and passed for use by experts. **Key words:** skin, cosmetics, care, newborns, childre.

■ Fizjologia skóry niemowląt

Skóra stanowi barierę fizykochemiczną, chroniącą organizm przed utratą wody, urazami mechanicznymi, promieniowaniem ultrafioletowym, przenikaniem czynników zakaźnych

oraz substancji alergizujących i drażniących. Osłania narządy wewnętrzne, bierze udział w utrzymaniu równowagi między organizmem a otoczeniem, pełni ważne funkcje w regulacji cieplnej, czynnościach wydzielniczych

i resorpcyjnych oraz procesach odpornościowych, jest także narządem czucia [1], dotyku i temperatury.

W chwili urodzenia skóra noworodka pokryta jest mazią płodową, która przypomina swoim wyglądem wosk i zawiera dużą ilość elementów tłuszczowych. Zabezpiecza płód przed maceracją wodami płodowymi, chroni przed czynnikami infekcyjnymi, utrzymuje prawidłową wilgotność skóry i ułatwia przejście przez kanał rodny [2]. Skóra noworodków i niemowląt, szczególnie w pierwszych dniach i tygodniach życia, wykazuje znaczną odmienną od dorosłego człowieka, zarówno w zakresie budowy, jak i funkcji [3, 4]. Podstawowa różnica polega na trzykrotnie większym niż u dorosłych stosunku powierzchni ciała do jego objętości, dwukrotnie mniejszej grubości i niedojrzałości skóry właściwej, a także znacznie większym jej uwodnieniem z powodu dużej zawartości proteoglikanów [5]. Płaszcz lipidowy skóry noworodka jest słabo wykształcony, w naskórku nie ma warstwy ziarnistej, a warstwa rogowa jest cieńsza i bardziej przepuszczalna, co powoduje wzmożoną przeznaskórkową utratę wody i zwiększoną absorpcję z zewnątrz. Liczne, rozszerzone naczynia krwionośne skóry właściwej, często nadające różowy kolor, dodatkowo podwyższają ryzyko przenikania do głębszych jej warstw, a następnie do krwiobiegu nie tylko płynów, ale także różnych związków chemicznych, które mogą wywierać działanie toksyczne i zagrażać zdrowiu [6]. Ponadto skóra właściwa ma znacznie mniej kolagenu i elastyny, przez co jest mniej elastyczna i bardziej podatna na uszkodzenia mechaniczne.

Słabo ukształtowane i mniej aktywne są także gruczoły łojowe i potowe ekrynowe, któ-

re u dorosłych odpowiadają za wytworzenie płaszcza hydrolipidowego, chroniącego przed działaniem mikroorganizmów i podrażnieniami. Nieobecna jest również flora bakteryjna, stąd pH skóry przyjmuje wartości zbliżone do obojętnej [3,7], co w połączeniu ze słabo rozwiniętym układem immunologicznym zwiększa podatność na zakażenia [4].

Niedojrzałość mechanizmów termoregulacyjnych niemowląt, duża zawartość wody w naskórku i skórze właściwej (aż 17% wody całego ciała) oraz zwiększona przepuszczalność skóry przyczyniają się do jej słabszego funkcjonowania jako bariery ochronnej przed przegrzaniem lub wyziębieniem.

Mniejsza zawartość melaniny w warstwie podstawnej nie chroni przed promieniowaniem słonecznym tak jak u dorosłych. Zwiększa to ryzyko narażenia na oparzenia słoneczne, których następstwem może być zwiększona zapadalność na czerniaka skóry w wieku dojrzałym [8,9].

Anatomia i fizjologia skóry dziecka zmienia się z wiekiem. W pierwszych 3 tygodniach życia jej pH ulega stopniowemu obniżeniu, osiągając wartości 5,0–5,5 [3], co pozwala na zasiedlenie jej powierzchni przez odpowiednie bakterie i przeciwdziała nadmiernemu rozwojowi niekorzystnych mikroorganizmów. Do 6. miesiąca życia rozwijają się pęczki włókien elastyny i kolagenu, przez co grubość skóry właściwej zwiększa się, a jej wrażliwość na uszkodzenia mechaniczne, otarcia, urazy, pęknięcie, wysuszenie i odparzenia oraz zakażenia bakteryjne i grzybicze maleje [5]. Zmniejsza się w niej również stopniowo zawartość wody.

Pod koniec 3. r.ż. budowa i funkcje skóry dziecka są podobne jak u człowieka dorosłego, ale gruczoły potowe apokrynowe rozwijają się dopiero w okresie dojrzewania płciowego.

Podstawy pielęgnacji skóry niemowląt

Noworodki i małe dzieci, choć nie potrzebują zbyt wielu kosmetyków, są niezwykle wymagającymi „klientami” [10, 11], bowiem ich skóra jest bardziej wrażliwa i delikatna niż u dorosłych; łatwiej ulega też podrażnieniom lub alergizacji. Dlatego tak ważna jest jej właściwa pielęgnacja i ochrona już od pierwszych dni życia [12] z użyciem kosmetyków o bezpiecznej i sprawdzonej recepturze, potwierdzonej wynikami badań z udziałem najpierw ludzi dorosłych, a następnie dzieci [10].

Głównym zadaniem produktów kosmetycznych dla dzieci jest ochrona delikatnej skóry przed podrażnieniem i uszkodzeniem wywołanym przez czynniki zewnętrzne (atmosferyczne oraz przez tarcie, okluzję, działanie drażniące spowodowane przez składniki moczu i kału). Drugorzędną rolę jest mycie i oczyszczanie skóry, które jednak nie powinno prowadzić do uszkodzenia ochronnego płaszczka hydrolipidowego i zmian mikroflory bakteryjnej.

Ogólne zasady pielęgnacji skóry dziecka polegają na oczyszczaniu, zapewnieniu właściwego nawilżenia, minimalizowaniu otarć i przeciwdziałaniu odparzeniom, zwłaszcza w obrębie pośladków. Ważne jest również unikanie ekspozycji na wilgoć, wysoką i niską temperaturę, wiatr, intensywne działanie promieniowania ultrafioletowego oraz substancje drażniące znajdujące się w środkach myjących i piorących [13].

Przy pielęgnacji skóry dzieci bardzo ważne jest stosowanie preparatów, które powinny:

- utrzymywać prawidłowe pH
- zapewniać właściwą ochronę przed podrażnieniami, uszkodzeniami i infekcjami naskórka
- spełniać funkcje nawilżające i natłuszczające
- nie drażnić skóry i oczu.

Ostatnia z wymienionych cech jest szczególnie istotna podczas kąpieli, które nie tylko działają oczyszczająco, zmniejszają kolonizację bakterii i pielęgnują skórę, ale mają również właściwości relaksujące, ułatwiające zasypianie dziecka. Czasem jednak zbyt długie (ponad 10 minut) lub za ciepłe kąpiele (prawidłowo woda powinna mieć temperaturę ok. 37°C) z użyciem zwykłego mydła mogą wysuszać skórę.

Do mycia włosów zaleca się stosowanie delikatnego, nieszczypiącego w oczy szamponu o pH zbliżonym do tego [13]. Niektóre dzieci mogą być uczulone na płyny z oliwką albo składnikami ziółowymi, dlatego najlepiej do kąpieli używać miękkiej, bawełnianej myjki/gąbki i specjalnych środków myjących.

Po kąpieli należy starannie osuszyć skórę, zwracając szczególną uwagę na okolice fałdów skórnych, a w przypadku występowania objawów suchości wskazane jest użycie preparatów nawilżająco-natłuszczających typu mleczka, oliwki [5] lub kremu. Jest to szczególnie istotne u ok. 20% dzieci chorujących na dermatozy przebiegające ze swędzeniem, suchością, zaczerwienieniem, a nieraz i pękaniem skóry, np. *atopowe zapalenie skóry (AZS)* [14, 15]. Czasem przyczyną takich zmian chorobowych może być pranie ubrań i pościeli dziecięcej w płynach lub proszkach zawierających detergenty i wysuszające skórę wybielacze oraz niezbyt dokładne płukanie bądź dodawanie do wody środków zmiękczających. W leczeniu AZS zalecane jest używanie specjalnych emolientów (ramka 1) [15-18], nie częściej jednak niż trzy razy na dobę, ponieważ częstsze stosowanie preparatów natłuszczających może prowadzić do powstania potówek i zapalenia mieszków włosowych [18].

Emolienty

Ramka 1.

Emolienty są substancjami, których zadaniem jest nawilżenie, natłuszczenie i wygładzenie powierzchni naskórka [17, 18]. Wykazują ponadto działanie higroskopijne, przeciwświądowe i przeciwzapalne. Zawierają takie tłuszcze jak olej ze słodkich migdałów, nasion wiesiołka, lnu, słonecznika, soi, zarodków pszenicy i kukurydzy, a także nienasycone kwasy tłuszczowe – linolowy lub linolenowy oraz węglowodory mineralne, np. olej parafinowy. Efekt pielęgnacyjny emolientów utrzymuje się przez kilka godzin [14], a częstość stosowania zależy od pory roku. Należy ją zwiększyć w okresie zimy, w sezonie grzewczym, kiedy skóra ma większą tendencję do przesuszenia.

Do codziennej pielęgnacji twarzy i ciała powinny być stosowane preparaty, które pozwalają zachować fizjologiczną czynność naskórka i chronią go przed negatywnymi czynnikami środowiska zewnętrznego [5]. Rekomendowane są wyroby zawierające olejki emolientowe, najlepiej bezzapachowe, gdyż substancje zapachowe wraz z konserwantami są jednymi z najsilniejszych alergenów [11], a apetyczny zapach, kojarzący się z jedzeniem, może prowadzić do próby zjedzenia kosmetyku przez dziecko.

Bardzo istotna jest także pielęgnacja, zapobiegająca *potówkom i pieluszkowemu zapaleniu skóry* [19], które stanowi jeden z najczęstszych problemów dermatologicznych, występujących u ponad 35% niemowląt [20]. Delikatna skóra w okolicy zewnętrznych narządów płciowych, odbytu, pośladków i pachwin jest szczególnie narażona na podrażnienia i stany zapalne. Dodatkowe czynniki, takie jak zwiększona wilgotność i temperatura, tarcie, zasadowe pH moczu, enzymy kału, mikroorganizmy oraz nieprawidłowa pielęgnacja (zbyt rzadkie zmienianie pieluszek, stosowanie

nieodpowiednich kosmetyków i detergentów), sprzyjają występowaniu tego schorzenia. Zapalenie ma postać rumienia, któremu towarzyszy swędzenie i pieczenie [21, 22].

W profilaktyce pieluszkowego zapalenia skóry zaleca się odpowiednią pielęgnację, dokładne mycie wodą i mydłem dla dzieci (u dziewczynek w kierunku od przodu do tyłu, żeby nie przenosić bakterii z okolic odbytu w pobliże cewki moczowej; u chłopców oczyszczanie skóry pod workiem mosznowym), osuszanie fałdów skórnych i częste wietrzenie pośladków, najlepiej przy każdej zmianie pieluch. Pomocne jest także stosowanie redukujących tarcie zasypek/pudrów lub kremów przeciw podrażnieniom i odparzeniom na narażone okolice. Kremy te zawierają tlenek cynku, alantoinę, lanolinę, D-panthenol i witaminę B₅, natomiast pudry i zasyпки – skrobię lub talk, które pochłaniają wilgoć i zmniejszają powstawanie otarć i odparzeń.

Najprostszym sposobem przeciwdziałania występowaniu potówek – drobnych pęcherzyków, które pojawiają się w wyniku przegrzania [23, 24] w miejscach ścisłego przylegania ubrań do ciała, głównie na karku, szyi, w zgięciach stawów i fałdkach, jest ubieranie dziecka stosownie do pogody oraz sprawdzanie ręką ciepłoty i wilgotności jego karku, szczególnie w warunkach wysokiej temperatury otoczenia w lecie, a zimą w nagrzanym mieszkaniu. Jeśli jednak potówki już wystąpią, to dobrze jest dodać do kąpieli rumianku (o ile dziecko nie jest na niego uczulone) oraz zrezygnować na pewien czas ze stosowania na okolice z potówkami tłustych kremów i maści, które zatykają ujścia gruczołów potowych i łojowych, co pogarsza stan skóry.

Na głowie niemowlęcia może też pojawić się tak zwana *ciemieniucha* [25] – grube, żółte łuski, które zazwyczaj znikają samoczynnie ok. 3. miesiąca życia. Można się ich

pozbyć wcześniej poprzez nacieranie głowy dziecka oliwką (która może jednak czasami nasilać zmiany łojotokowe i wywoływać trądzik niemowlęcy), a następnie nakładanie czapeczki na dwie godziny przed kąpielą, co zmiękcza łuski i pozwala łatwo je wyczesać miękką szczoteczką.

Przy stosowaniu dermokosmetyków u dzieci dużą uwagę należy zwracać również na *fotoprotekcję*, szczególnie w lecie. Powinna ona odpowiadać ochronie stosowanej u osób z I fototypem, z uwagi na to, że delikatna dziecięca skóra z silnie zaznaczoną siecią naczyń krwionośnych, znajdujących się pod cienkim naskórkiem, łatwo ulega oparzeniom. Właściwie dobrany preparat do ochrony przeciwstłonecznej dla dziecka powinien blokować promieniowanie UVA i UVB, a nadto cechować się fotostabilnością, być wodoodporny, hypoalergiczny i bezzapachowy. Wskazane są kosmetyki fotoprotekcyjne z filtrami zawierającymi dwutlenek tytanu, tlenek cynku czy kaolin, a w przypadku występowania na skórze zmian chorobowych konieczne jest stosowanie nawet blokerów słonecznych o SPF (Sun Protection Factor) 50+ [26, 27].

Ocena bezpieczeństwa kosmetyków

Kosmetyki to produkty mające bezpośredni kontakt z ciałem, dlatego też powinny być bezpieczne i wyprodukowane zgodnie z wymaganiami chroniącymi zdrowie człowieka.

Przed wprowadzeniem do obrotu każdy kosmetyk podlega rygorystycznej i skrupulatnej ocenie bezpieczeństwa stosowania.

Zgodnie z przepisami prawa, ocenę wpływu kosmetyku na zdrowie ludzi przygotowuje się z uwzględnieniem charakterystyki toksykologicznej i struktury chemicznej jego składników oraz stopnia kontaktu tych substancji z ciałem człowieka.

Państwa członkowskie Unii Europejskiej są odpowiedzialne za to, aby żaden kosmetyk, który nie spełnia wymagań przewidzianych przez „dyrektywę kosmetyczną 76/768/EWG” nie znalazł się na rynku europejskim. Polska ustawa o kosmetykach z 30 marca 2001 r. (DZU nr 42, poz. 473), zgodna z dyrektywami unijnymi, przewiduje urzędowe badanie produktów kosmetycznych mające na celu zapewnienie, że spełnione zostały warunki ustanowione przez przepisy wspólnotowe, dotyczące składu produktów kosmetycznych.

Aktem wykonawczym do ustawy jest rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 30 marca 2005 r. w sprawie list substancji niedozwolonych lub dozwolonych z ograniczeniami do stosowania w kosmetykach oraz znaków graficznych umieszczanych na opakowaniach kosmetyków. Zadaniem ustawy i rozporządzenia jest zapobieganie wprowadzeniu do powszechnego użytku materiałów i wyrobów niebezpiecznych dla zdrowia i życia ludzi lub ograniczenie ich dopuszczalnego zakresu i sposobu stosowania pod kątem eliminacji zagrożeń zdrowotnych. Dzięki obu aktom prawnym możliwa jest kontrola w zakresie składu, sposobu produkcji, pakowania, oznakowania, przechowywania i wprowadzania do obrotu wszystkich kosmetyków, w tym także przeznaczonych dla dzieci. Wytwarzanie kosmetyków dla dzieci wiąże się też z wielką odpowiedzialnością. Substancje stosowane do produkcji kosmetyków dziecięcych muszą spełniać wysokie wymagania czystości mikrobiologicznej, posiadać atesty i rekomendacje, nie działać drażniąco i alergizująco, ponadto powinny być bezzapachowe i nie zawierać barwników; dopuszczalne jest natomiast minimalne stężenie substancji konserwujących.

Wypracowany system opiniowania i konsultacji wyrobów kosmetycznych odbywa się w ści-

słej współpracy z wieloma resortami, urzędami i instytucjami państwowymi, co przyczynia się do stałych aktualizacji standardów i norm bezpieczeństwa produktów przeznaczonych dla dzieci. Kosmetyki dziecięce, które pozytywnie przejdą proces weryfikacji i spełnią bez zastrzeżeń wymagane kryteria, pojawiają się na rynku. *Wiele z nich ma na opakowaniach znaki towarowe oraz napis: „produkt posiada pozytywną opinię Instytutu Matki i Dziecka” lub „Centrum Zdrowia Dziecka”. Działalność obu tych instytucji, związana z opiniowaniem kosmetyków, jest podobna, różnice dotyczą jednak zakresu ich kompetencji, ponieważ do licznych zadań Instytutu Matki i Dziecka [28] należy nie tylko opracowywanie i wydawanie opinii użytkowych o trafiających na rynek wyrobach przeznaczonych dla niemowląt i dzieci, ale również dla kobiet w ciąży i po porodzie. Instytut Matki i Dziecka ocenia recepturę oraz przeprowadza badania aplikacyjne na podstawie bardzo surowych kryteriów, zwłaszcza w odniesieniu do receptury. Producent musi zobowiązać się do utrzymania jakości wyrobu na poziomie identycznym z tym, jaki poddawany był testom, co jest skrupulatnie sprawdzane na bieżąco. Instytut regularnie współpracuje z instytucjami kontrolującymi jakość produktów znajdujących się na rynku, sprawdza wszystkie niepokojące informacje, jakie pojawiają się na temat wyrobów, które posiadają jego pozytywną opinię i zawsze rozpatruje ewentualne skargi rodziców. Jeśli inspektorzy albo konsumenci mają zastrzeżenia co do jakości produktu, a te następnie się potwierdzają, to produkt traci rekomendację.*

Badania w instytucie są dwustopniowe: obejmują konsultację receptury oraz przeprowadzenie pod nadzorem lekarzy specjalistów badań aplikacyjnych z udziałem co najmniej 25 dzieci w odpowiednim wieku. Analiza receptury, mająca na celu ocenę ryzyka sto-

sowania produktu, odbywa się z wykorzystaniem najnowszego piśmiennictwa, informacji zawartych w toksykologicznych i medycznych bazach danych, zasad toksykokinetyki i toksykodynamiki oraz wytycznych Unii Europejskiej. Analizowana jest charakterystyka toksykologiczna i kompatybilność składników kosmetyku, oceniane bezpieczeństwo ich stosowania w odniesieniu do wieku dziecka oraz miejsca, częstości i sposobu użycia. Badania aplikacyjne z udziałem dzieci rozpoczyna się, jeśli ocena receptury jest pozytywna, a pozostała dokumentacja i wyniki badań dodatkowych przeprowadzonych z udziałem dorosłych ochotników (m.in. testy kontaktowe) oraz wyniki innych badań przedstawionych przez producenta nie budzą zastrzeżeń [10].

Centrum Zdrowia Dziecka jest m.in. jednostką badawczo-rozwojową, pełniącą rolę badawczą, ekspercką, opiniodawczą i doradczą dla producentów, dystrybutorów oraz instytucji oceniających i sprawujących nadzór nad bezpieczeństwem produktów dla niemowląt i dzieci. Centrum posiada zaplecze diagnostyczne, w którym pracuje wysoko wyspecjalizowany zespół ekspertów. Ocena receptury kosmetyków oraz skład produktów pielęgnacyjnych odbywa się na podstawie obowiązujących przepisów i doniesień naukowych pod nadzorem lekarzy pediatrów i dermatologów.

Przed wydaniem opinii o produkcie kosmetycznym przeznaczonym dla dzieci prowadzona jest jego bardzo staranna analiza, m.in. na podstawie szczegółowej receptury oraz dokumentacji źródła pochodzenia surowców i dodatków, uwzględniająca związek między budową chemiczną jego składników a potencjalnymi przemianami w organizmie, jakim mogą one podlegać w przypadku przeniknięcia przez skórę [6]. Niemowlę reaguje inaczej

niż dorosły na różnego rodzaju substancje wskutek narządowej niedojrzałości fizjologicznej i metabolicznej, jego wątroba ma mniejszą wydajność procesów sprzęgania z kwasem glikuronowym, a nerki eliminują substancje obce z organizmu znacznie wolniej.

W celu wstępnej oceny bezpieczeństwa stosowania kosmetyku u niemowląt i małych dzieci producent musi dostarczyć najpierw wyniki testów przeprowadzonych z udziałem dorosłych, a nieraz także dodatkowych badań i analiz produktu (np. sprawdzenia, czy ze specyfiku nie oddziela się woda po wstawieniu go do lodówki, bo jeśli na tłustej warstwie pojawiają się kropelki wody, to nie nadaje się on do stosowania u dzieci w mroźne zimowe dni). Następnie eksperci prowadzą badania polegające na *monitorowaniu pod kątem zgodności składu jakościowego i ilościowego danego specyfiku z wytycznymi dotyczącymi bezpieczeństwa stosowania dla danej grupy wiekowej. Później dermokosmetyki dla dzieci poddaje się badaniom aplikacyjnym i sprawdza w celu potwierdzenia ich działania* (najczęściej nawilżającego i natłuszczającego) deklarowanego przez producenta [20]. Ocena prowadzona jest na podstawie metod opracowanych przez specjalistów z różnych dziedzin medycyny i aktualizowanych zgodnie ze stanem obowiązującej wiedzy. *Najczęściej na ochotnikach wykonuje się badania*, do których zalicza się m.in. testy zgodności (płatkowe, pótokluzyjne, okluzyjne albo otwarte, a w przypadku niektórych preparatów także tzw. fototesty), mające potwierdzić, że po zastosowaniu kosmetyku nie wystąpią szkodliwe reakcje. *Na zdrowych dzieciach (najczęściej pacjentach poradni działających przy danej instytucji leczniczej, po otrzymaniu zgody ich pełnomocników ustawowych, którymi zazwyczaj są oboje rodzice)* dermatolodzy sprawdzają, czy kremy, szampony lub mydła

nie powodują podrażnień. Podczas testowania zwraca się także uwagę na takie cechy kosmetyku, jak: skład, skuteczność, delikatność dla dziecięcej skóry, konsystencję, łatwość aplikacji, komfort stosowania, wydajność, opakowanie, oznakowanie, zapach, dostępność i cenę.

■ Kosmetyki dla dzieci dostępne w aptekach

Właściwy dobór kosmetyków dla dzieci często bywa problemem, w szczególności dla młodych i niedoświadczonych rodziców, zwłaszcza że na rynku, również w aptekach, jest ich tak wiele.

Jak farmaceuta, spośród bardzo licznych dostępnych produktów, może pomóc wybrać te najlepsze, najbezpieczniejsze i naprawdę niezbędne w codziennej pielęgnacji ich dziecka? Polecając kosmetyki dla małych klientów, trzeba wiedzieć, czy mają to być preparaty do pielęgnacji skóry zdrowej, czy też z problemami dermatologicznymi. Ważne jest także zwrócenie uwagi na wiek dziecka, tak aby specyfik był dopasowany do etapu rozwoju delikatnej i wrażliwej skóry [5]. Nieodpowiednie do wieku preparaty mogą prowadzić do uszkodzenia funkcji bariery naskórkowej – usunięcia warstwy lipidowej i nadmiernej suchości skóry, zmian pH, zaburzeń temperatury ciała i równowagi fizjologicznej flory bakteryjnej, podrażnień, reakcji alergicznych, a nawet toksycznych [11].

Przez pierwsze cztery tygodnie życia dziecka powinno się używać jak najmniej kosmetyków, dlatego do mycia skóry i włosów noworodka farmaceuci powinni polecać specjalne, łagodne, przefiltrowane, najlepiej bezzapachowe mydło, a do pielęgnacji skóry po kąpielach (wystarczy, by robić ją co drugi dzień) oliwkę lub mleczko. Dodatkowo na okolice zakryte pieluchą można zaoferować krem przeciw podrażnieniom lub zasypkę, a do przecierania skóry okolic pośladków i szyi (w jej fałdkach czasem gromadzą się resztki

pokarmu) jednorazowe waciki, zapobiegające roznoszeniu bakterii. Warto też zaproponować spirytus do przemywania kikutu pępownicy, a także zapytać rodziców o jakość wody z kranu, używanej do kąpieli maleństwa. Jeśli woda jest zanieczyszczona (np. lekko żółta), można poradzić jej przegotowanie albo odkażenie poprzez dodanie do wanienki kilku kryształków nadmanganianu potasu.

Dla dzieci, które ukończyły 1. miesiąc życia gama kosmetyków oferowanych w aptece jest znacznie szersza. Do wycierania okolic zewnętrznych narządów płciowych i odbytu mogą być już używane jednorazowe chusteczki nawilżające, do pielęgnacji buzi i ciała krem chroniący przed słońcem, wiatrem i mrozem, a do kąpieli płyn i szampon dla niemowląt. Kilkumiesięczny niemowlak, podobnie jak kilkuletnie dziecko, wymaga codziennych kąpieli (bo porusza się samodzielnie, również poza „sterylnym” środowiskiem domowym, a poznając świat dotyka rączkami wielu, nie zawsze czystych przedmiotów); mycie włosów nie musi być aż tak częste, wystarczy, że jest wykonywane co drugi dzień.

Niezależnie od wieku dziecka należy proponować rodzicom, aby w celu ochrony przeciwsłonecznej zarówno w lecie, jak i w zimie (zwłaszcza w górach, gdzie śnieg odbija aż 85% szkodliwych promieni ultrafioletowych) zakupili kosmetyki z odpowiednimi filtrami – na dzień z SPF co najmniej 15-20 (w górach 30-40). Najlepsze są środki chroniące przed słońcem, które zawierają wyłącznie filtry fizyczne, zwłaszcza u niemowląt do 6. miesiąca życia, ponieważ filtry chemiczne i mieszane mogą drażnić delikatną skórę.

W zimie można zalecić dodatkowo tłuste kremy dla dzieci, chroniące odsłonięte partie skóry (policzki, nos, powieki, dłonie i końcówki uszu, jeśli wystają spod czapki) przed szkodli-

wym działaniem wiatru i mrozu. Najlepsze są specyfiki niezawierające wody czy mocznika, ponieważ składniki te mogą na powierzchni skóry wytworzyć szybko zamarzającą warstwę, a u niemowlaków nawet wnikać w głąb skóry i spowodować rozsadzanie łatwo chłonnących różne substancje komórek. Bezpieczniejsze są kosmetyki w tubie chroniącej przed zanieczyszczeniem oraz szkodliwym wpływem światła i powietrza, niż w słoiczku. Do smarowania ust można zaferować wazelinę kosmetyczną albo pomadki ochronne przeznaczone dla najmłodszych, które w odróżnieniu od stosowanego przez niektórych rodziców miodu nie powinny wywoływać reakcji uczuleniowych.

Rodzicom małych klientów można też zalecić korzystanie z mydeł, szamponów, płynów do kąpieli i kremów należących do jednej linii pielęgnacyjnej, aby ograniczyć do minimum liczbę składników mogących wywołać niekorzystne reakcje podrażnieniowe lub alergiczne. Umożliwia to ewentualne wyeliminowanie całej serii kosmetyków po przetestowaniu tylko jednego uczulającego specyfiku, ponieważ produkty tego samego wytwórcy najczęściej posiadają podobne składniki, które nie wchodzi z sobą w reakcje.

Zamawiając do apteki kosmetyki pielęgnacyjne dla dzieci warto przyjrzeć się: opakowaniom, oznakowaniu (powinno być wykonane w sposób uniemożliwiający proste usunięcie), nazwie, składowi (niewskazane są m.in. oleje mineralne, sztuczne komponenty zapachowe czy substancja chemiczna *Sodium Laureth phosphate*, często stosowana w produktach kosmetycznych ze względu na niską cenę oraz dobre właściwości myjące i pianotwórcze, ale drażniąca i silnie wysuszająca skórę), oznaczeniu producenta oraz krajowi pochodzenia, ilości wyrażonej w jednostce masy lub objętości, opisowi przeznaczenia, numerowi seryjnemu, da-

cie ważności, ostrzeżeniom, opiniom (eksperytom wykonanym przez biegłego specjalistę w danej dziedzinie), atestom (potwierdzającym jakość produktu lub zgodność jego wykonania z obowiązującymi normami) wystawianym przez instytucję upoważnioną do oceny jakości towarów, czy certyfikatom (stwierdzającym stan faktyczny urzędowym świadectwem, np. jakości, bezpieczeństwa, pochodzenia towaru).

Czasem rekomendacja nieznanego produktu może być ryzykowna, na przykład narazić skórę dziecka na podrażnienia i niepożądane reakcje, dlatego kosmetyki dla niemowląt i małych dzieci trzeba wybierać bardzo ostrożnie. Najbezpieczniej jest zaufać ekspertom i polecać mające pozytywną opinię Instytutu Matki i Dziecka lub Centrum Zdrowia Dziecka polskie specyfiki, które nie tylko znane są z bardzo dobrej jakości, ale również w niczym nie ustępują produktom zachodnim, dopuszczanym zgodnie z dyrektywami unijnymi również na polski rynek.

Kosmetyki zagraniczne badane są zazwyczaj na dzieciach w innych krajach, w których dieta, a tym samym i metabolizm mogą być odmienne niż w Polsce. Na przykład spożywanie grejfrutów [29], gorzkich sewilskich pomarańczy oraz żurawiny [30] u większości ludzi powoduje unieczynnienie nawet przez okres doby cytochromu CYP3A4, rozkładającego wiele substancji w jelitach i wątrobie, co mogłoby być mieć istotne znaczenie w przypadku przeniknięcia produktu pielęgnacyjnego przez skórę dziecka.

Pozytywna rekomendacja i logo Centrum Zdrowia Dziecka lub Instytutu Matki i Dziecka, zajmujących się na co dzień leczeniu małych pacjentów, umieszczone na oferowanych w polskich aptekach preparatach pielęgnacyjnych dla dzieci, gwarantuje wysoką jakość i bezpieczeństwo tych produktów, ponieważ proces przyznawania opinii przez obie wymienione instytucje jest w pełni rzetelny i niezależny.

Piśmiennictwo

- Rosińska-Borkowska D. Wybrane problemy dermatologiczne u noworodków, niemowląt i małych dzieci. W: Dermatologia w praktyce. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2005.
- Glinka R., Czelej J.: Kosmetyka pielęgnacyjna niemowlęcia. Pol J Cosmetol 2006;9:222-7.
- Giusti F, Martella A, Bertoni L, Seidenari S. Skin barrier, hydration and pH of the skin of infants under 2 years of age. *Pediatr Dermatol* 2001;18:93-6.
- Hoeger PH, Enzmann CC. Skin physiology of the neonate and young infant: a prospective study of functional skin parameters during early infancy. *Pediatr Dermatol* 2002;19:256-62.
- Rosińska-Borkowska D, Szalusi-Adamczyk E. Zasady pielęgnacji skóry u niemowląt i małych dzieci. *Dermatologia* 2006;7:46-52.
- Visscher MO, Chatterjee R, Ebel JP, et al. Biomedical assessment and instrumental evaluation of healthy infant skin. *Pediatric Dermatol* 2002;19:473-81.
- Szybejko-Machaj G., Szepietowski J. Budowa, fizjologia i pielęgnacja skóry niemowląt i małych dzieci. W: Choroby alergiczne wieku rozwojowego. Bożnański A (red). Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2003; 161-75.
- Oliveria SA, Saraiya M, Geller AC, et al. Sun exposure and risk of melanoma. *Arch Dis Child* 2006; 91:131-9.
- Chang Y, Barret JH, Bishop DT, et al. Sun exposure and melanoma risk at different latitudes: a pooled analysis of 5700 cases and 7216 controls. *Int J Epidemiol* 2009;38:814-30.
- Kamińska E: Zasady pielęgnacji skóry niemowląt i dzieci. *Zdrowie Naszych Dzieci. Bezpieczeństwo zdrowotne dziecka jako konsumenta. ZZPiMS ImiD, Warszawa 2001.*
- Prystupa K: Działania niepożądane kosmetyków stosowanych u dzieci. *Zdrowie Naszych Dzieci. Bezpieczeństwo zdrowotne dziecka jako konsumenta. ZZPiMS ImiD, Warszawa 2001.*
- Kmieć M, Urysiak-Czabotka I, Broniarczyk-Dyła G. Pielęgnacja skóry dzieci. *Post Dermatol Alergol* 2010;27:40-44.
- Gelmetti C. Skin cleansing in children. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2001;15(1):12-5.
- Matsumoto T, Yuasa H, Kai R, et al. Skin capacitance in normal and atopic infants, and effects of moisturizers on atopic skin. *J Dermatol* 2007;34:447-50.
- Akdis CA, Akdis M, Bieber T, et al. Diagnosis and treatment of atopic dermatitis in children and adults. *European Academy and Clinical Immunology/American Academy of Allergy, Asthma and Immunology/PRACTALL Consensus Report. J Allergy Clin. Immunol*, 2006; 118: 152-69 and Allergy.
- Ring J, Darsov U. Atopowe zapalenie skóry. *Braun Falco Dermatologia, Czelej, Lublin 2010.*
- Ruszkowska L. Miejscowe leczenie atopowego zapalenia skóry (AZS). *Lek w Polsce* 2012;8(256):16-20.
- Reich A, Szczepanowska J, Szepietowski J. Znaczenie emolientów w terapii atopowego zapalenia skóry. *Derm. Klin* 2007; 9(3):153-6.
- Kaszuba A, Placek W, Czerwonka-Szaflarska M, et al. Wieloośrodkowe badania porównawcze właściwości pielęgnacyjnych i tolerancji preparatów: Alantan, Bepanthen, Linomag i Sudocrem u dzieci z pieluszkowym zapaleniem skóry. *Post Dermatol Alergol* 2009;26:1-7.
- Runeman B. Skin interaction with absorbent hygiene products. *Clinics Dermatol* 2008;26:45-51.
- Karney A. Pieluszkowe zapalenie skóry. *Lek w Polsce* 2011;3(239):27-31.
- Oranje AP. General aspects of napkin dermatitis. *Textbook of Pediatric Dermatology*. London, Blackwell Science Ltd, 2002.
- Haas N, Henz BM, Weigel H. Congenital miliaria crystallina. *J Am Acad Dermatol*. 2002;47(5):S270-2.
- O'Connor NR, McLaughlin MR, Ham P. Newborn skin: Part I. Common rashes. *Am Fam Physician*. 2008;77(1):47-52.
- Arora V, Arora S. Management of infantile seborrheic dermatitis. *Am Fam Physician*. 2007;75(6):807.
- Martini MC. Kosmetologia i farmakologia skóry. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2007.
- Serafin M, Rosińska-Borkowska D. Wpływ promieniowania słonecznego na skórę dzieci i sposoby ochrony przed jego szkodliwym działaniem. *Nowa Pediatr* 2002;1:25-30.
- http://biotechnologia.pl/biotechnologia-portal/info/kosmetologia/34_artykuly-opracowania/9636_bezpieczenstwo_stosowania_produkow_kosmetycznych_dla_dzieci_na_podstawie_doswiadczen_instytutu_matki_i_dziecka.html
- Kim DK, Liu KH, Jeong JH, Ji HY, Oh SR, Lee HK, Lee HS. In vitro metabolism of magnolin and characterization of cytochrome P450 enzymes responsible for its metabolism in human liver microsomes. *Xenobiotica*. 2011;41(5):358-71.
- Sugimoto K, Araki N, Ohmori M, Harada K, Cui Y, Tsuruoka S, Kawaguchi A, Fujimura A. Interaction between grapefruit juice and hypnotic drugs: comparison of triazolam and quazepam. *Eur J Clin Pharmacol*. 2006;62(3):209-15.

dr n. med. Róża Czabak-Garbacz

e-mail: czabak@am.lublin.pl

Rynek sprzętu medycznego w Polsce

Nastroje w branży sprzętu medycznego w 2013 r. nie były najlepsze. Miała na to wpływ przerwa w dostawie środków unijnych spowodowana kończeniem się Regionalnych Programów Operacyjnych oraz Programu Operacyjnego Infrastruktura i Środowisko (POiŚ), jak również osłabienie koniunktury gospodarczej.

Jak wynika z raportu PMR „Rynek sprzętu medycznego w Polsce 2013. Prognozy rozwoju na lata 2013-2016”, na nienajlepszą sytuację na rynku sprzętu medycznego, oprócz wymienionych powyżej czynników, wpłynął pośrednio wzrost cen leków będący skutkiem ustawy refundacyjnej, co niewątpliwie dodatkowo uszczupliło budżety gospodarstw domowych. Zamieszanie na rynku medycznym, jakie spowodowała ta ustawa, mogło też pośrednio spowodować zmniejszenie zakupów dokonywanych przez jednostki medyczne. Jednocześnie wzrastające zadłużenie SP ZOZ nie wpływa pozytywnie na skalę robionych przez nie zakupów. Część z nich, chcąc uniknąć przymusowej komercjalizacji, na pewno chciała ograniczyć koszty, aby bilans jednostek nie okazał się ujemny. Dodatkowo w kolejnych latach samorządy wydawały coraz mniej na zakup środków trwałych w szpitalach.

Na dynamikę rynku w 2013 r. może natomiast pozytywnie wpłynąć zwiększenie środków finansowych z NFZ na zaopatrzenie ortopedyczne. Jednak nie na tyle, aby zniwelować zupełnie znikome zakupy sprzętu ze środków unijnych, dokonywane przez jednostki opieki zdrowotnej.

Obecnie respondenci, podobnie jak w poprzednich edycjach badania (2004 r. i 2011 r.), najczęściej jako uzasadnienie dobrej oceny sytuacji na rynku (w sumie 33% wskazań na odpowiedź, że sytuacja jest dobra lub bardzo dobra; 40% ani dobra, ani zła; pozostałe to negatywne oceny) podają rosnące zapotrzebowanie na sprzęt zarówno w szpitalach, innych placówkach opieki zdrowotnej, jednostkach naukowo-badawczych, jak i wśród pacjentów. Warto zauważyć, że odsetek wskazań na ten aspekt zwiększył się m.in. z powodu konieczności spełnienia kryteriów rozporządzenia w sprawie wymagań, jakim powinny odpowiadać pod względem fachowym i sanitarnym pomieszczenia i urządzenia zakładu opieki zdrowotnej. Wzrósł też odsetek odpowiedzi wskazujących na dobrą jakość sprzętu.

źródło: PMR

SonoScape

tel. 501 150 150
e-mail: biuro@sonomedical.pl
www.sonomedical.pl

SONOMEDICAL
AUTORYZOWANY DYSTRYBUTOR SonoScape



A5

**Aparat z jedną głowicą
cena już od 11 800 zł**

Głowica liniowa 5-12 MHz, konweksowa 2-6 MHz. Dwa gniazda głowic, 12" monitor LCD, nowoczesny design, doskonała mobilność, masa tylko 6 kg.



S2

**Aparat z jedną głowicą
cena już od 30 000 zł**

Głowica liniowa 5-15 MHz, kolorowy i Power Doppler, Doppler spektralny, obrazowanie harmoniczne THI, technika skrzyżowanych ultradźwięków, dwa gniazda głowic, oprogramowanie w języku polskim.

S20

Aparat z 192-elementowymi głowicami konweksową 2-6 MHz, liniową 5-15 MHz oraz endowaginalną 4-11 MHz o kącie obrazowania 200 stopni. Obrazowanie Kolor, Power, PW, CW Doppler oraz 4D, technologia skrzyżowanych ultradźwięków, obrazowanie panoramiczne.

**Z dwiema głowicami już od:
64 800 zł PLN brutto**

*Oferta w ramach puli promocyjne ważna wyczerpania zapasów



Błędy lekarskie



Rozmowa z adwokatem Lesławem Świstunem

z Kancelarii Prawnej Gorazda, Świstun, Wątroba i wspólnicy,
trenerem w firmie Customized Training Solution

Do ilu błędów lekarskich dochodzi w Polsce rocznie? Czy prowadzone są jakieś oficjalne statystyki?

Błędy popełniane przez lekarzy zdarzają się tak często, jak błędy w każdej innej ludzkiej aktywności. Każdy błąd w sztuce jest nieszczęściem i dla pacjenta, i dla lekarza. Niedawno jedna z codziennych gazet opublikowała informację, że w wyniku pomyłek lekarzy umiera od 7 do 23 tys. ludzi. Później okazało się, że są to szacunki odnoszące się do prawdopodobnych wyników z innych krajów. Były to więc dane oparte na zasadzie „ktoś komuś coś powiedział”. Zatem na pytanie, ile jest błędów lekarskich, nikt nie jest w stanie odpowiedzieć. Zamiast zgadywać, wymyślać lub szukać taniej sensacji, należy zrobić wszystko, aby było ich jak najmniej.

Kto dokonuje oceny, czy dane zachowanie lekarza można zakwalifikować do błędu lekarskiego?

Tutaj odpowiedź może być bardziej precyzyjna, ponieważ takich instytucji jest sporo. To, czy dane zachowanie było lub nie błędem w sztuce, może ocenić Sąd Dyscyplinarny przy Izbach Lekarskich, sądy cywilne, sądy karne, jak też specjalne komisje ds. orzekania o zdarzeniach medycznych. Nie można zapominać, że w każdej jedno-

stce świadczącej usługi medyczne powołuje się komisje mające wyjaśnić zdarzenia, co do których istnieje podejrzenie, że stanowią błąd w sztuce.

Jak pacjent może dochodzić swoich praw w przypadku błędu lekarskiego?

W zależności od wybranego trybu dochodzenia ustalenia popełnienia błędu lekarskiego jest to wniosek, pozew lub zwykłe zawiadomienie o podejrzeniu popełnienia błędu. Wystarczy napisać o swoich podejrzeniach do rzecznika odpowiedzialności zawodowej lub prokuratora – organy te powinny wyjaśnić sprawę. W przypadku sądu powszechnego konieczne jest przygotowanie pozwu wskazującego na dowody zawnionego zachowania lekarza, jak i skutki takiego zachowania.

Czy prawo chroni lub preferuje którąś ze stron – pacjenta albo lekarza. W jakim trybie prowadzone są sprawy sądowe?

Nie ma żadnych szczególnych ułatwień w dochodzeniu roszczeń z tytułu błędów popełnionych przez lekarza, jak również nie ma żadnych szczególnych procedur chroniących lekarzy przed takimi zarzutami czy roszczeniami. Te sprawy są traktowane przez wymiar sprawiedliwości tak samo jak wszystkie inne.

Kiedy przysługuje odszkodowanie za błąd lekarski? Czy roszczenia odszkodowawcze są duże i kto za to płaci?

Przede wszystkim należy podkreślić, iż przestanką odpowiedzialności lekarza jest popełnienie błędu, a wykazanie tej przestanki bywa najtrudniejsze. Po drugie, w wyniku popełnienia błędu w sztuce musi dojść do powstania szkody lub uszczerbku na zdrowiu. Tak naprawdę to o odszkodowaniu mówimy w przypadku powstania szkody – gdy pacjent coś stracił lub czegoś nie uzyskał. Takim przykładem mogą być dodatkowe koszty leczenia, ale również utrata dochodów spowodowana brakiem możliwości świadczenia pracy. W przypadku uszczerbku na zdrowiu mówimy o zadośćuczynieniu i rencie, jeżeli błąd w sztuce był przyczyną inwalidztwa. Największe kwoty nie są wypłacane tytułem odszkodowania, ale zadośćuczynienia za doznany uszczerbek na zdrowiu. A ponieważ mówimy o ludzkim zdrowiu i życiu, a więc o rzeczach w hierarchii wartości najwyżej ocenianych, dlatego roszczenia są bardzo wysokie, nierzadko określane w milionach złotych. W większości przypadków są to środki wypłacane przez firmy ubezpieczeniowe, gdyż zarówno podmioty lecznicze, jak i lekarze są ubezpieczeni. Jeżeli jednak kwota odszkodowania przekracza sumę gwarancyjną wynikającą z ubezpieczenia lub zdarzenie nie było objęte ubezpieczeniem, odszkodowanie zapłaci lekarz.

Jakie mogą być konsekwencje w przypadku ustalenia, że lekarz popełnił błąd w sztuce?

Konsekwencje błędu należy rozważać na trzech płaszczyznach: karnej, cywilnej i pracowniczej. W przypadku odpowiedzialności karnej sankcją jest pozbawienie wolności

(standardowo w zawieszeniu), ale również możliwość orzeczenia zakazu wykonywania zawodu (od roku do dziesięciu lat). Do form odpowiedzialności karnej zaliczyłbym również sankcje dyscyplinarne z zawieszeniem prawa wykonywania zawodu i pozbawieniem prawa wykonywania zawodu. W przypadku odpowiedzialności cywilnej mówimy o odszkodowaniu, zadośćuczynieniu i rencie. Popełnienie błędu w sztuce daje również pracodawcy argument do rozwiązania stosunku pracy.

Czy lekarz powinien dysponować wiedzą z zakresu prawa karnego i cywilnego?

Moim zdaniem roszczenia pacjentów są stałym elementem związanym z wykonywaniem zawodu przez lekarza. Nie wiem, czy mogę użyć określenia „normalnym elementem”, ale lekarz musi liczyć się z możliwością uczestniczenia w postępowaniach cywilnych, karnych lub dyscyplinarnych. Dobrze byłoby, gdyby każdy lekarz wiedział, jakimi zasadami kieruje się wymiar sprawiedliwości; pozwoli to świadczyć usługi medyczne w taki sposób, że gdy przyjdzie godzina próby, wszystkie atuty będą po stronie lekarza.

Co jest istotne, postępowania toczą się według określonych procedur, dobrze jest zatem znać, przynajmniej w przybliżeniu, te procedury. W postępowaniu cywilnym każda ze stron musi udowodnić swoje racje. A lekarzowi najłatwiej to zrobić, gdy jest prowadzona bardzo dokładnie dokumentacja medyczna. Niepopularne stwierdzenie, ale prawdziwe. Natomiast w postępowaniach karnych często osobą obciążającą podejrzanego lub oskarżonego jest nikt inny jak on sam. W tym wypadku określenie „milczenie jest złotem” należy traktować dosłownie.

Rozmawiała Magdalena Gałczyńska

Wykaz artykułów naukowych i wywiadów opublikowanych na łamach kwartalnika „Gabinet Prywatny” w 2013 r.

NR 1/2013
Najczęstszą przyczyną utraty wzroku w Polsce jest jaskra – rozmowa z dr Iwoną Helemejko
Leczenie świerzbu – dr n. med. Aleksandra Batycka-Baran, dr n. med. Wojciech Baran
Przeciwpalny mechanizm działania kurkuminy – rola w zapaleniu błony naczyniowej oka – lek. med. Agata Prokopiuk, dr n. med. Paweł Klonowski, lek. med. Ewelina Balak, dr hab. n. med. prof. nadzw. Robert Rejda
Iwabradyna w świetle nowych wytycznych leczenia niewydolności serca – lek. med. Joanna Lewek, dr hab. n. med. prof. UM Iwona Cygankiewicz, dr hab. n. med. prof. UM. Jerzy Krzysztof Wranicz
Dylematy menopauzalnej terapii hormonalnej – lek. med. Andrzej Miturski, dr hab. n. med. Anna Serczuk-Sikora, prof. zw. dr hab. n. med. Anna Kwaśniewska
Nowe oblicze ibuprofenu? Doniesienia płynące z badań przedklinicznych i klinicznych – Maciek Świątkiewicz, dr n. med. Małgorzata Zaremba, dr hab. med. Iwona Kurkowska-Jastrzębska
Zarządzanie kryzysem na przykładzie placówki medycznej – Aleksandra Ślifirska
Medycyna podróży – co lekarz rodzinny wiedzieć powinien? – dr n. med. Małgorzata Koziarska-Rościszewska
Znaczenie badania PSA w diagnostyce raka stercza – najnowsze doniesienia – oprac. Krystian Gliński, komentarz prof. dr hab. n. med. Sławomir Dutkiewicz
Restrykcyjna dieta eliminacyjna i żywienie w leczeniu ADHD – prof. zw. dr hab. med. Paulin Moszczyński, mgr farm. Anna Moszczyńska-Serafin

NR 2/2013
Diagnostyka i leczenie chłoniaków – rozmowa z dr. n. med. Wojciechem Jurczakiem
Choroba przebiegniowa – przyczyny i leczenie – lek. med. Beata Kasprzyk-Kościk, Oliwia Bachanek, dr n. med. Róża Czabak-Garbacz, dr hab. n. med. Jan Blacha
Nowoczesne metody leczenia bólu przewlekłego – dr n. med. Magdalena Kocot-Kępska
Telmisartan w leczeniu nadciśnienia tętniczego – dr n. med. Krystyna Knypl
Starzenie się populacji Polski jako wyzwanie dla współczesnej medycyny – dr hab. prof. nadzw. UM Halina Worach-Kardas
Jak przeżyć na wysokościach? – Justyna Czarnocka
Kolka niemowlęca – dr n. med. Agnieszka Krzywicka
Stwardnienie rozsiane – długa historia znanej choroby – Adam Berłowski
Czas pracy lekarzy – rozmowa z adw. Lesławem Świstunem

NR 3/2013
Pacjent długotrwale leżący – dr n. med. Róża Czabak-Garbacz, mgr Karolina Załuska, lek. med. Beata Kasprzyk-Kościk, dr hab. n. med. Jan Blacha
Czy preparaty potasu powinny być dostępne na receptę? – dr n. med. Róża Czabak-Garbacz, Tomasz Sawicki
Bezpieczeństwo długotrwałego stosowania pantoprazolu – dr n. med. Bartosz Leśniowski
Antybiotykoterapia zakażeń układu oddechowego z uwzględnieniem aktualnych wytycznych – dr n. med. Robert Kuthan
Leczenie chorego na cukrzycę typu 2 w praktyce lekarza rodzinnego – dr n. med. Małgorzata Koziarska-Rościszewska
Leczenie dny moczanowej według najnowszych zaleceń – dr n. med. Ewa Stanisławska-Biernat

NR 4/2013
Leczenie skojarzone nadciśnienia tętniczego – miejsce dla połączenia antagonistów receptora angiotensyny i diuretyku – prof. dr hab. n. med. Zbigniew Gaciong
Racjonalne kojarzenie leków przeciwbólowych – mgr farm. Michał Pstrągowski
Aerozole w leczeniu bólu gardła – mgr farm. Joanna Krajewska
Depresja jako choroba i problem społeczny – Michał Abendrot
Formy leków i związków postaci leku z jego przyswajaniem – mgr farm. Karolina Skoczyńska, mgr farm. Aleksandra Baran
Pielęgnacja skóry dziecka atestowanymi kosmetykami – dr n. med. Róża Czabak-Garbacz, mgr Weronika Stasiuk, Tomasz Sawicki
Niebezpieczne „odchudzanie”: główki tasiemca nieuzbrojonego – mgr Oleg Burdzenia
Błędy lekarskie – rozmowa z adwokatem Lesławem Świstunem

INFOLINIA 801 55 45 42

Zamów prenumeratę „Gabinetu Prywatnego” w promocyjnej cenie **50 zł**

Prenumerata „Gabinetu Prywatnego” + INDEKS

– zawsze aktualna lista refundacyjna
w formie papierowej w cenie **100 zł**

ZGODNA Z PUBLIKACJĄ:  Ministerstwa Zdrowia

Wersja elektroniczna INDEKSU dla prenumeratorów
„Gabinetu Prywatnego” jest **bezpłatna**

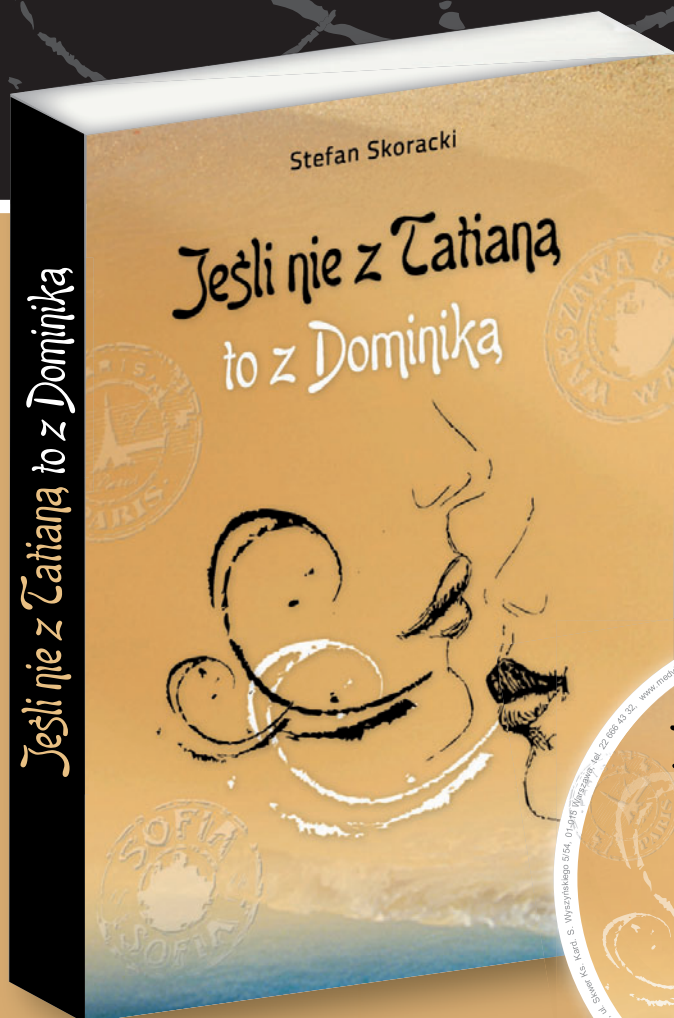
Pełna informacja o warunkach promocji i sposobie zamówienia:

e-mail: prenumerata@gabinetprywatny.com.pl tel. 22 666 43 33 INFOLINIA 801 55 45 42

Powieść o miłości, przyjaźni, medycynie i tęsknocie za wolnością...

Stefana Skorackiego

pseudonim literacki prof. Janusza Stefana Wasyluka



Cena książki 29 zł
440 stron, oprawa miękka

Dostępne wersje



czyta: Ireneusz Machnicki
czas nagrania: 21 godzin



OGŁOSZENIE WYDAWCY

